



*Wat er valt te lezen in je DNA*

# Genen en gezondheid

BIOWETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ KWARTAAL 1 2014

# Genen en gezondheid

Het cahier is een uitgave van Stichting Biowetenschappen en Maatschappij (BWM) en verschijnt vier maal per jaar. Elk nummer is geheel gewijd aan een thema uit de levenswetenschappen, speciaal met het oog op de maatschappelijke gevolgen ervan.

Stichting BWM is ondergebracht bij ZonMw.

## BESTUUR

Dr. J.J.E. van Everdingen  
(voorzitter)  
Prof. dr. W.P.M. Hoekstra  
(penningmeester)  
Dr. A. van der Auweraert  
Prof. dr. J.M. van den Broek  
Dr. L.H.K. Defize  
Prof. dr. J.T. van Dissel  
Prof. dr. ir. F.P.M. Govers  
Prof. dr. N.M. van Straalen

## RAAD VAN ADVIES

Prof. dr. P. van Aken  
Prof. dr. D. van Bekkum  
Prof. dr. J.P.M. Geraedts  
Prof. dr. J.A. Knottnerus  
Prof. dr. J. Osse

## REDACTIE

Prof. dr. Jos van den Broek  
Dr. Jannes van Everdingen  
Prof. dr. Irene van Langen  
Mr. Rachèl van Hellemond  
Dr. Terry Vrijenhoek  
Maarten Evenblij  
(eindredactie)

## BUREAU

Drs. Rianne Blok  
Monique Verheij

## BEELDREDACTIE

B en U international picture  
service, Amsterdam

## VORMGEVING

Studio Bassa, Culemborg

## DRUK

Drukkerij Tesink, Zutphen

## INFORMATIE,

## ABONNEMENTEN EN

## BESTELLEN LOSSE NUMMERS

Stichting  
Biowetenschappen en  
Maatschappij  
Postbus 93402  
2509 AK Den Haag  
telefoon: 0345 54 55 60  
e-mail: info@  
biomaatschappij.nl  
www.biomaatschappij.nl

© Stichting BWM  
ISBN 978 90 73 1967 35  
Stichting BWM heeft zich  
ingespannen om alle  
rechthebbenden van de  
illustraties in deze uitgave  
te achterhalen. Mocht u  
desondanks menen rechten  
te kunnen laten gelden, dan  
verzoeken wij u vriendelijk  
om contact met ons op te  
nemen.



**Biowetenschappen  
en Maatschappij**

# Inhoud

Voorwoord 2

Inleiding: Sneller, goedkoper, grootschaliger – niet altijd gewenst 4

## 1 Zegen of zorg? 9

Van erwten naar mensen 9

In de hoogste versnelling de wenteltrap af 14

De krakende kaders van de ethiek 19

## 2 Meer gezondheid of meer stress? 27

Voor de conceptie: eerst denken dan doen 27

In de zwangerschap: meten is niet altijd weten 33

Rond de geboorte: prikken voor de toekomst 38

Klinische diagnostiek: de meetbare mens 42

## 3 Voor kennis of voor fun? 49

Wetenschap: ziekten ontrafelen in rap tempo 49

Consumenten: ziekte op bestelling? 54

## 4 Ons DNA dat zijn wij 63

Sport: vliegensvlugge genen 63

Hoe blind is het recht? 69

Een standaard pasfoto van ieders DNA 73

Epiloog: De democratisering van ons DNA 79

Begrippenlijst 82

Interessante websites 84

Auteurs 85

Illustratieverantwoording 86

**50% korting  
op de normale  
verkoopprijs**

Bezoek onze website voor andere publicaties over bijvoorbeeld geneesmiddelen, biodiversiteit en gezond ouder worden. En met een abonnement op de cahiers van Biowetenschappen en Maatschappij bespaar je bijna 50%!

**Meer informatie op pagina. 87**

## Voorwoord

**D**IT CAHIER gaat over de ontwikkelingen rond de *next generation sequencing* en de kanttelingen daarbij. Ons eigen DNA bepalen... Willen we dat wel? Willen we dat nu? Waarom willen we dat eigenlijk? Wie heeft daar wat aan? Wie heeft daar *wat* aan? Is al die furore terecht? Is hier echt iets aan de hand of is het 'business as usual', gewoon technologische vooruitgang, een storm in een glas water?

Er is echt iets aan de hand. Rond de eeuwwisseling deed men nog twee jaar over het in kaart brengen van één humaan genoom, voor zo'n miljard dollar. Nu kan het in een paar uur voor 1.000 dollar. Het 'doen' van een heel genoom is vergelijkbaar met het analyseren van één base vijftien jaar geleden. De impact hiervan voor de gezondheidszorg is vergelijkbaar met de ontdekking van de röntgenstralen of de MRI. Het is een geheel nieuwe manier om naar onze bouw en biologische functies te kijken en om ziekte en gezondheid in beeld te krijgen.

Vroeg in het genoomproject kwam, vooral vanuit de hoek van patiënten met zeldzame ziekten, kritiek dat onderzoekers een fortuin verstookten in geavanceerde, grootschalige technologie om oorzaken van diabetes, kanker en hart- en vaatziekten te vinden en dat patiënten met zeldzame ziekten aan hun lot werden overgelaten. Opmerkelijk genoeg hebben juist mensen met zeldzame ziekten als eersten baat gehad van de stormachtige ontwikkelingen. Ziekteoorzaken – mutaties – worden momenteel met honderden tegelijk boven water gehaald, wat leidt tot betere diagnostiek en counseling en wat de eerste stap is naar inzicht in de oorzaak van de ziekte en naar therapie.

En er is veel meer. We identificeren in korte tijd de verwekkers van infectieziekten, waardoor we de juiste therapie kunnen kiezen, de risico's van een wereldwijde epidemie beter kunnen schatten en preventiemaatregelen kunnen nemen. We vangen er – desnoods jaren later – boeven mee, kweken planten en fokken diersoorten in kortere tijd dan met genetische modificatie. We sequencen alles om ons heen, van diepzeebeesten tot dino-resten, wat ons een schat aan inzichten geeft over biologie en evolutie. We kijken in het 'Genoom van Nederland' naar de Nederlander van 4.000 jaar terug. En het LUMC bepaalt het DNA in luchtmonsters voor nauwkeuriger hooikoortsberichten.

Waarom wordt deze ontwikkeling dan toch ook met zorg en aarzeling begroet? Omdat de ècht grote beloften – middelen voor de preventie en behandeling van (bijvoorbeeld) diabetes, kanker en hart- en vaatziekten – nog niet zijn ingelost. Omdat we per mens miljoenen verschillen in ons DNA hebben die er lang niet allemaal (evenveel) toe doen en we de echte betekenis van subtiele verschillen pas scherp krijgen uit patroonherkenning: het vergelijken van grote groepen van patiënten en gezonde personen in 'biobanken'. En daarvoor moeten we de *data delen*. En daar zijn we helemaal niet goed in. Noch in de data, noch in het delen. Patiëntendossiers bijvoorbeeld, mogen in sommige landen niet eens worden verstuurd naar een ander ziekenhuis, laat staan naar een ander land voor gezamenlijk onderzoek. En als het wel mag, blijken de data niet goed uitwisselbaar. Die uitwisseling raakt aan de autonomie en privacy



van de patiënt en daarmee moet op een verantwoorde manier worden omgegaan. Om van de nu nog onbegrepen DNA-varianten te komen tot een uitspraak over welke je wel en niet zorgen moet maken of met welke je blij mag zijn, is gezamenlijk en grootschalig onderzoek essentieel. Dat beseft niet alleen de onderzoekswereld, ook de patiëntengemeenschap. Het ontwikkelen van betere methoden om ook grootschalige data op een veilige manier te kunnen hanteren, analyseren en opslaan, is dan ook noodzaak. Evenals de ontwikkeling van de ethiek rond het aan mensen vragen van toestemming voor nog niet nader gespecificeerd onderzoek.

Er is gelukkig ook veel vertrouwen. Zo is onlangs een initiatief gestart, de 'Global Alliance for Genomics and Health' ([www.genomicsandhealth.org](http://www.genomicsandhealth.org)) waarachter wereldwijd 150 internationale organisaties en consortia zich geschaard hebben. Een Noorse biobank vroeg deelnemers om uitbreiding van hun toestemming omdat de DNA-techniek zo sterk is verbeterd. Van de 95.000 mensen die reageerden, stapten er slechts 27 uit. Ook in Nederland blijkt 99 procent van de ouders geen bezwaar te hebben tegen het bewaren van 'de hielprikkaartjes' van hun baby.

Misschien vergeten we ook wel dat de mens altijd nieuwsgierig is geweest: we verkennen het heelal en de elementaire deeltjes, waarom niet onszelf? Het is, zeker op termijn, ondenkbaar dat het bepalen van je DNA niet net zo gewoon zal worden als een röntgenfoto of MRI. En misschien hoeven we die DNA-volgorde ook helemaal niet meer te



bewaren omdat we over tien jaar die verzameling overlappende DNA-snipperen van vandaag allang hebben weggegooid omdat we het voor tien euro(cent) opnieuw en beter kunnen doen.

Prof. dr. Gertjan van Ommen  
*Hoogleraar Humane Genetica, LUMC Leiden*

## Inleiding: Sneller, goedkoper, grootschaliger – niet altijd gewenst

**T**OEN AAN het begin van deze eeuw onderzoekers keihard werkten aan het ontrafelen van het menselijke genenbestand, waren de verwachtingen hoog gespannen. Bij de presentatie van de blauwdruk van het humane genoom werd aangekondigd dat het diagnosticeren, behandelen en genezen van erfelijke ziekten een volledig andere dimensie zouden krijgen. Er kon nu immers gericht worden gekeken naar veranderingen in de genen (mutaties) die verantwoordelijk zijn voor erfelijke aandoeningen. Dit zou leiden tot meer en betere behandelmogelijkheden. Een gedetailleerde bestudering van het erfelijk materiaal moest op korte termijn leiden tot betere adviezen ter preventie van aandoeningen met erfelijke

componenten, medicamenteuze behandeling van ziekten en specifieke leefstijladviezen die zijn afgestemd op de genetische profielen van de betrokkenen. Nu, bijna vijftien jaar later, zijn sommige van die verwachtingen uitgekomen. Andere zijn slechts gedeeltelijk werkelijkheid geworden en weer andere zijn dat nog helemaal niet.

### **Nog maar 500 euro**

De revolutionaire ontwikkelingen op het gebied van de genetica en genomics hebben het aflezen van delen van het genoom steeds eenvoudiger en

goedkoper gemaakt. Eind jaren '70 van de vorige eeuw konden per keer de bouwsteentjes (basenparen) van één klein DNA-fragment worden gelezen met een snelheid van zo'n honderd bouwsteentjes per dag. Nu kunnen er miljoenen basenparen tegelijkertijd worden geanalyseerd en kunnen in één dag alle 3 miljard bouwsteentjes van het menselijk genoom worden gelezen. Dat komt niet alleen door slimmere technieken en snellere computers, maar vooral door de toegenomen kennis over het erfelijk materiaal en de ontwikkeling van de bio-informatica. Daardoor kunnen onvoorstelbaar grote hoeveelheden gegevens, die zijn verzameld door talloze onderzoekers, op een handige manier worden verzameld, bewerkt en gepresenteerd.

Het Human Genome Project, dat in 1985 in de Verenigde Staten werd bedacht en in 1990 van start ging, had tien jaar nodig om het menselijke genoom te ontrafelen en een eerste versie openbaar te maken. Vijf jaar eerder dan was voorzien – al werd pas in 2003 een aantal belangrijke witte plekken in het genoom ingevuld en was het pas in mei 2004 echt 'klaar' – dankzij de gezamenlijke inspanning van honderden wetenschappers over de hele wereld en harde concurrentie tussen enkele commerciële laboratoria in de Verenigde Staten. Hoewel men nooit precies zal weten wat de kosten van het project zijn geweest, worden die geschat op 2,7 miljard Amerikaanse dollars (van 1991) – nu zo'n 3,4 miljard euro. Acht jaar later, in mei 2008, publiceerden Leidse wetenschappers voor het eerst het genoom van een vrouw. Voor het aflezen van dat genoom hadden ze slechts 8 weken nodig en 90.000 euro. Weer 8 jaar later, in 2016,

## DNA-tests inspireren producenten tot het maken van televisieprogramma's



James Watson (links) en Francis Crick met een deel van hun model van het DNA-molecuul (mei 1953).

zal het aflezen van het erfelijk materiaal van één persoon binnen een dag kunnen en voor minder dan 500 euro. Het analyseren en interpreteren van de gegevens zal dan echter nog steeds een veelvoud aan tijd en geld vergen.

### **Moeilijke keuzen**

Moderne methoden, die het DNA sneller en goedkoper kunnen lezen, hebben het testen van het genoom bereikbaar gemaakt voor een grote groep mensen. Aanvankelijk alleen in de kliniek voor patiënten en mensen die gegronde redenen hebben te vrezen dat ze een erfelijke aandoening bij zich dragen of kunnen overdragen. Klinisch genetici begeleiden hen daar op basis van een analyse van (delen van) hun erfelijk materiaal. Ze helpen hen bij de moeilijke keuzen waarvoor zij staan: wil ik mijn DNA laten testen en daarmee het risico dat er soms allerlei aandoeningen uitkomen die ik niet wil weten en die ook consequenties hebben voor mijn gezin en mijn familie? Moeten we als stel wel kinderen verwekken als ze een groot risico hebben op een ernstige erfelijke ziekte? Wat doen we met onze zwangerschap nu blijkt dat ons kindje waarschijnlijk niet helemaal gezond ter wereld komt? Hoe wil ik mij laten behandelen, nu mijn genen laten zien dat ik een grote kans op erfelijke borstkanker heb? Wat is voor mij de beste therapie gezien de erfelijke opmaak van de tumor die in mijn darmen woekert? Moet ik er rekening mee houden dat ik een ernstige aandoening zal krijgen en hoe kan ik dat risico verkleinen? Het zijn moeilijke vragen, waarop verschillende antwoorden mogelijk zijn.

Kunnen we een pasgeboren baby belasten met kennis over ziekten die hij in de toekomst zal krijgen?



### Diverse arena's

Dat DNA-tests zo snel en goedkoop zijn geworden, betekent dat ze ook steeds vaker worden ingezet buiten de kliniek. Ze zijn langzamerhand niet meer weg te denken en binnengedrongen in diverse domeinen van de samenleving. DNA-profielen worden veelvuldig opgemaakt en met elkaar vergeleken voor allerlei doeleinden. Zo lost de politie moorden op via het DNA-laboratorium – soms nog jaren na het misdrijf – en vergelijken forensische laboratoria DNA-profielen van verdachten met aanwezige sporen op de plaats van het misdrijf of bepaalt de rechter dat het DNA van mogelijke kinderen en ouders die elkaars bloedverwantschap betwisten, moet worden onderzocht. Dit soort DNA-tests is zo bereikbaar geworden dat het zelfs producenten inspireert tot het maken van televisieprogramma's waarin familiebanden centraal staan. En consumenten kunnen via internet gemakkelijk hun genetisch profiel laten opmaken,

waarmee ze informatie krijgen over hun kansen op het krijgen van erfelijke aandoeningen op latere leeftijd. Ook in de sportarena doen dit soort tests hun intrede. Sporters en sportartsen kunnen de DNA-test gebruiken om de kans op bijvoorbeeld een plotselinge hartdood of ander sportgerelateerd letsel te schatten en bij sporters in wording kan een DNA-profiel mogelijk uitsluitsel geven over hun vermogen om spierkracht, snelheid of reflexen te ontwikkelen. In de arbeidsarena kan dat straks wellicht ook voor werknemers met eigenschappen als lichamelijke constitutie, concentratie, stressbestendigheid. Ligt naast de gezondheidskeuring, intelligentietest en assessment nu de DNA-test voor werknemers in het verschiep?

### Maatschappelijke consequenties

Niet alle toepassingen van DNA-tests zijn echter even betrouwbaar, nuttig en gewenst. Wat, bijvoorbeeld, is het effect van een niet wetenschap-



pelijk bewezen test? En willen we wel altijd alles over ons genoom weten? Bijvoorbeeld over ziekten die we mogelijk gaan krijgen, maar waartegen voorsnog niets is te doen. Het gebruik van DNA-tests heeft, naast vele prachtige mogelijkheden, dan ook een aantal mogelijk nadelige kanten – op zowel ethisch, juridisch, sociaal als psychisch terrein. De verstrekte informatie kan een belemmering zijn voor het afsluiten van een verzekering, ze kan arbeidsdiscriminatie in de hand werken en bepaalde groepen in de samenleving stigmatiseren. Onbetrouwbare DNA-tests of tests met weinig klinisch nut kunnen onterecht mensen gerust stellen of juist onnodig angstig maken. Bovendien geven ze een reële kans op overdiagnostiek en overbehandeling, want mensen met een ongunstige uitslag zullen op zoek gaan naar aanvullende informatie en nader medisch onderzoek. Soms zullen ze dit zelfs bij hun arts afdwingen. Anderen gaan niet naar de dokter of wijzigen hun leefstijl

niet, terwijl dat juist wel zou moeten.

Een aantal van dit soort negatieve effecten van medische tests is al langer punt van discussie – bijvoorbeeld rond het (niet genetisch) testen op ernstige ziekten, zoals hiv. In Nederland is dit soort tests gebonden aan een vergunning, maar in diverse buitenlandse landen is dat niet het geval en tests zijn via internet aan te

vragen. De enorme reikwijdte en de lage drempel van de DNA-test, en de schaal waarop deze nu al wordt toegepast en op korte termijn zal worden ingevoerd, vragen echter om een nieuwe gedachtebepaling rond de toepassing en de gevolgen ervan.

---

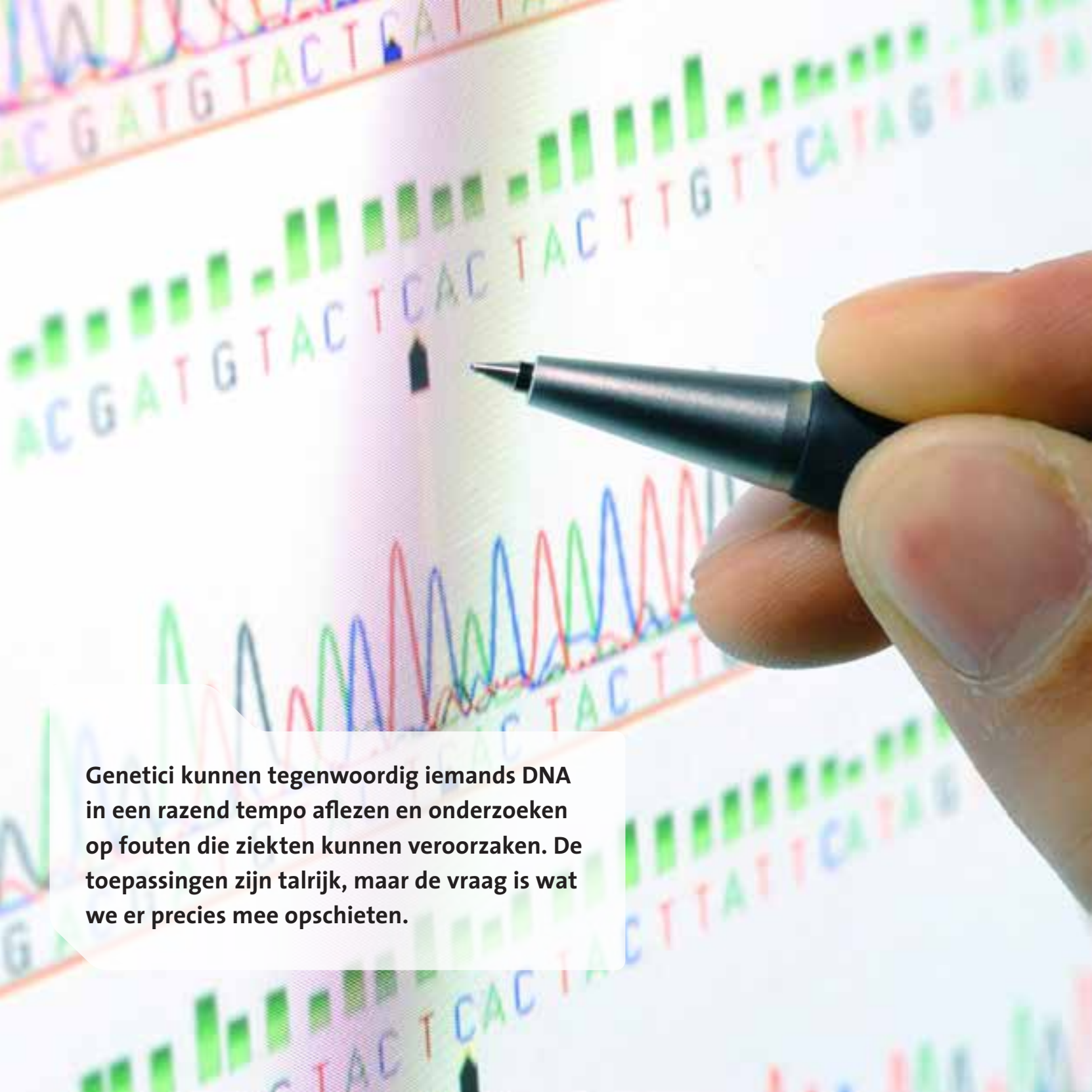
Het aflezen van het menselijk genoom kan snel en goedkoop, maar het analyseren en interpreteren van de resultaten, zullen voorlopig nog veel tijd en geld kosten

Een deel van de hier beschreven problematiek rond genetische tests overlapt met de zaken die nu ook spelen rond niet-genetische diagnostische en screeningstechnieken, die in rap tempo beschikbaar komen voor een breed publiek. Voorbeelden daarvan zijn (preventief) bloedonderzoek, het doen van *total body scans* en het laten verrichten van MRI's, al dan niet 'voor de zekerheid'. Ook hier geldt Nederlandse wetgeving die zorgconsumenten moet beschermen tegen overdiagnostiek, overbehandeling en onnodige ongerustheid of onterechte geruststelling. Tests die in Nederland zijn verboden, zijn echter gemakkelijk te halen vlak over de grens. Dit cahier concentreert zich op DNA-tests en brengt de huidige stand van zaken rond de toepassing ervan in beeld, wat er wel en niet mee kan, wat nog toekomstmuziek is en wat tot het rijk der fabelen behoort.

Dit cahier, een samenwerkingsproject tussen de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij en het Centre for Society and the Life Sciences (CSG), is tot stand gekomen op initiatief van vier onderzoekers die de afgelopen jaren de toepassing en implicaties van DNA-tests voor patiënten, consumenten en de samenleving bestudeerden (Eline Bunnik, Rachèl van Hellemond, Suze Jans en Antina de Jong).

Het cahier begint met een korte historie en stand van zaken, en een uiteenzetting van de techniek en mogelijke maatschappelijke consequenties van de introductie van DNA-tests. Daarna volgen concrete toepassingen ervan in de zorg (zwangerschap, geboorte en erfelijke aandoeningen), in de wetenschap en voor meer recreatieve doeleinden. Tenslotte een hoofdstuk over andere toepassingen van DNA-tests, zoals in het recht, de sport en bij verwantschapsonderzoek.

*De redactie*



Genetici kunnen tegenwoordig iemands DNA in een razend tempo aflezen en onderzoeken op fouten die ziekten kunnen veroorzaken. De toepassingen zijn talrijk, maar de vraag is wat we er precies mee opschieten.

# Zegen of zorg?

**H**ET IS al lang niet meer de vraag of grootschalige genetische tests hun intrede zullen doen in ons dagelijks leven, de vraag is alleen wanneer en in welke mate. Van wetenschappelijk koffiedik kijken ontwikkelt menige test zich tot een betrouwbaar instrument in handen van genetici. In de handen van ondeskundigen en de commercie kunnen die veelbelovende en wellicht levensreddende tests echter veel schade veroorzaken. Wat betekent het te horen dat je een erfelijke aandoening hebt, waar je nu nog geen last van hebt en waartegen geen remedie bestaat? En wat vertel je je familie, vrienden, werkgever of verzekeringsmaatschappij? Het zijn geen volledig nieuwe problemen, want ook een gedetailleerde MRI-scan kan ongezochte zaken aan het licht brengen als bij-effect van een gericht medisch onderzoek. Maar de schaal waarop DNA-tests dit kunnen, is van een totaal andere orde. Genoeg reden om niet alleen blij te zijn met DNA-onderzoek, maar ook zorgen te hebben.

## Van erwten naar mensen

■ MAARTEN EVENBLIJ

De wereld dankt de ontdekking van DNA aan etter, pus, zalm sperma en Johannes Friedrich Miescher. De Zwitserse arts en bioloog Miescher speurde in de tweede helft van de 19e eeuw, toen de gedachte dat cellen de basis van het leven zijn sterk opkwam, naar eiwitten die nog niet zo veel eerder waren ontdekt. Hij gebruikte daarvoor ettercellen, die hij verkreeg uit met pus doordrenkte verbanden van een naburig ziekenhuis. In de kernen van deze puscellen stuitte Miescher op een fosforhoudende stof die maar niet wilde oplossen en zich niet gedroeg als een eiwit. Hij noemde deze wittige substantie 'nucleïne', naar het Latijnse woord voor kern (nucleus). Later zou deze stof DNA, het desoxyribonucleïnezuur, blijken te zijn – de drager van de erfelijkheid. Van de etterende puscellen verlegde Miescher zijn aandacht later naar spermacellen van de zalm, die een nog veel rijkere bron aan nucleïne bleken te zijn. Daaruit wist hij voor het eerst zuivere nucleïne te isoleren. Nog steeds wordt zalm sperma in laboratoria gebruikt als bron van DNA.

Wat het nucleïne deed, was toen nog niet bekend. Wel werd aan het eind van de 19e eeuw en

## DNA-helix



**DNA bestaat uit twee om elkaar heen draaiende strengen van vier verschillende bouwsteentjes (A, T, C & G). A maakt altijd een dwarsverbinding met T en C met G. De weergegeven lettervolgorde is van de streng die linksonder begint met de groene A.**

het begin van de 20ste steeds duidelijker dat genen en chromosomen iets met erfelijkheid te maken hadden en in experimenten met fruitvliegjes werd aangetoond dat genen in de chromosomen zitten. Dat het nucleïne van Miescher – dat inmiddels nucleïnezuur was gedoopt en in twee vormen bleek voor te komen (DNA en RNA) – de drager van de erfelijkheid was, werd pas in 1944 bewezen. Toen zagen de Canadees-Amerikaanse onderzoeker Oswald Avery en zijn medewerkers dat DNA de chemische stof is waarmee eigenschappen van de ene bacterie aan de andere worden doorgegeven. Dat DNA de drager van de erfelijkheid is, ging in tegen het toen wijdverbreide idee dat eiwitten verantwoordelijk zijn voor de overdracht van erfelijke eigenschappen. Avery's ontdekking en de latere bevestiging daarvan openden de speurtocht naar hoe dat nucleïnezuur dan wel in staat kon zijn om die erfelijke eigenschappen door te geven.

### **Kennis geëxplodeerd**

Het waren de Amerikaanse molecuulair-bioloog James Watson en de Britse natuurkundige Francis Crick, die de race wonnen voor de Cambridge University in Engeland. In 1953 stelden zij, voortbouwend op toen levende wetenschappelijke ideeën, een structuur voor van DNA en ze lieten zien hoe deze functioneerde als drager van de erfelijkheid. Watson en Crick verbeeldden een dubbele helix: een wenteltrap met treden, gevormd door twee om elkaar heen draaiende kralensnoeren van vier op

elkaar lijkende chemische bouwsteentjes: Adenine (A), Guanine (G), Cytosine (C) en Thymine (T). De twee strengen zijn identiek, maar liggen kop-staart ten opzichte van elkaar, waarbij de treden worden gevormd doordat de bouwsteentjes A&T en C&G steeds als paren met elkaar verbonden zijn.

In ruim zestig jaar heeft de opheldering van de structuur van het DNA een ongekende golf aan genetisch en molecuulair-biologisch onderzoek teweeg gebracht. De wetenschap heeft achterhaald hoe het DNA zich vermenigvuldigt, hoe de erin verborgen erfelijke code wordt afgelezen en omgezet in eiwitten, wat die eiwitten doen en wat de werking is van diverse mechanismen die het aan- en uitschakelen van genen regelen. Parallel aan een enorm snelle technologische ontwikkeling is de kennis over het menselijke genoom, over wat er gebeurt in cellen en wat er fout kan gaan, geëxplodeerd. Nog even en iedereen kan voor een paar tientjes zijn totale genenpakket in kaart laten brengen en op internet een persoonlijk profiel inzien van de sterke en zwakke kanten van lichaam en geest, welke samenhangen met die genenkaart. Zeker rond de millenniumwisseling was de euforie groot en nog steeds liggen er prachtige toepassingen in het verschiep op het terrein van de preventie en behandeling van ziekten en gebrek.

### **Getemperde euforie**

De toegenomen biomedische kennis heeft de euforie echter ook wat getemperd. Zaken blijken



toch complexer dan men vermoedde. Zo dacht men ooit dat grote delen van het menselijke genoom overbodig zijn en dat de geschatte 100.000 genen die het menselijke DNA bevat elk verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van één specifiek eiwit. Dat bleek toch wat ingewikkelder. Het zinloze *junk DNA* blijkt niet zo zinloos te zijn en speelt belangrijke rollen bij de regulatie in cellen en het aan- en uitzetten van genen. Ook blijken er, nadat het menselijk genoom in kaart was gebracht, geen 100.000 genen te zijn, maar slechts een kwart daarvan – zo'n 25.000. Toch kan dat relatief geringe aantal genen gezamenlijk al die lichaamsfuncties vervullen die gedurende het leven van een mens noodzakelijk zijn.

De stelling 'één gen – één eiwit' is ook onhoudbaar gebleken. Cellen halen allerlei trucs uit met hun genen. De informatie van één gen wordt vaak op verschillende manieren geknipt, geplakt en zelfs achterstevoren afgelezen, waardoor er diverse, soms hele families van eiwitten mee kunnen worden gemaakt. Kortom, cellen gaan uitermate efficiënt om met de in hun genen opgeslagen informatie. En daar komt nog eens bij dat allerlei ingewikkelde mechanismen bewerkstelligen dat genen wel of niet worden afgelezen. Dat kan door kleine stukjes RNA geschieden, die reageren op signalen van buiten, zoals stoffen in onze voeding. Ook kunnen genen al voor de geboorte min of meer permanent worden uitgesloten van deelname aan het afleesproces via de zogeheten imprinting door de vader of de moeder. Er blijkt in het genetische universum dus veel meer tussen hemel en aarde te zijn dan men vermoedde toen dertig jaar geleden het Human Genome Project werd bedacht.

### **DNA geen panacee voor alle kwalen**

En natuurlijk blijkt er absoluut meer aan de hand dan de Oostenrijkse monnik Gregor Mendel dacht, toen hij rond 1860 zag dat bepaalde eigenschappen

van erwten op een kenmerkende wijze overgaan van ouders op hun nageslacht. Zijn 'Wetten van Mendel' legden de basis voor de erfelijkheidsleer en de genetica, en voor de speurtocht naar de drager van die erfelijkheid: het DNA. Vandaag de dag lijkt dat DNA het nieuwe panacee voor al onze kwalen. Dat is echter een misvatting. Ten eerste zijn er nog veel te weinig gegevens over welke variaties in het menselijk DNA normaal zijn en veel voorkomen, welke genetische veranderingen (mutaties) leiden tot lichamelijke en geestelijke afwijkingen, en waarom sommige veranderingen die als een afwijking te boek staan, toch geen afwijkingen in de algemene bevolking veroorzaken. Ook is van heel veel genen onvoldoende bekend wat hun rol in het menselijk lichaam is. En tenslotte is duidelijk geworden dat er vaak een wisselwerking is tussen genen en factoren uit de omgeving.

Daarnaast is er een fundamenteel probleem in de relatie tussen genen en bijvoorbeeld lichamelijke kenmerken en gedrag. Er is namelijk bijna altijd een lange en onvoorspelbare weg tussen iemands genetische opmaak (het genotype) en zijn of haar uiterlijke verschijningsvorm (het fenotype). Zelden veroorzaakt een verandering in één gen een verandering in iemands gezondheid of in andere eigenschappen. Bij de meeste eigenschappen en aandoeningen van mensen zijn vele tientallen, soms honderden genen betrokken. Kleine veranderingen daarin dragen meestal dan ook maar zeer ten dele bij aan het totaal. Zelfs bij zoiets schijnbaar eenvoudigs als oogkleur zijn al vijftien verschillende genen betrokken. Bovendien ontdekken onderzoekers dat cellen en het menselijk lichaam behoorlijk flexibel zijn. Er zijn allerlei compensatiemechanismen ingebouwd. Als een route linksom wordt geblokkeerd door bijvoorbeeld een niet functionerend eiwit, gemaakt op basis van een afwijkend gen, dan is er vaak nog wel een route rechtsom of 'een sluipteggetje tussendoor' om het gewenste doel te bereiken. Dus



**Gregor Mendel bracht als eerste, bij erwten, in kaart hoe eigenschappen worden doorgegeven aan het nageslacht.**

hoewel de techniek om DNA af te lezen goedkoper en sneller is geworden, is de analyse en de interpretatie van al die gegevens nog steeds tijdrovend en kostbaar. Het grootste deel van de tot nu toe gevonden veranderingen in iemands DNA is nog niet als ‘foutje’, dus als oorzaak van ziekte, te classificeren.

### Nature versus nurture

Veel mensen overschatten dan ook de rol van hun DNA. Ondanks frappante anekdotes over eeneiige tweelingen die, zelfs gescheiden door oceanen, dezelfde gedachte op hetzelfde moment krijgen, bepaalt ons DNA maar een klein deel van wie en wat we zijn. Na de eerste delingen van de

bevruchte eicel tot de twee afzonderlijke cellen van een eeneiige tweeling, lijken de cellen nog identiek. Ze zijn dat overigens niet helemaal. Hun erfelijk materiaal is weliswaar hetzelfde, maar doordat elk der dochtercellen een eigen stukje van de moedercel meeneemt, kunnen er al kleine verschillen in imprinting van het genoom ontstaan. Daardoor worden sommige genen in de ene cel een beetje anders gereguleerd dan die in haar zuster cel. En daarna nemen de verschillen toe. Al in de baarmoeder kunnen verschillen ontstaan, bijvoorbeeld in de bloedtoevoer vanuit de placenta of bij de vorming van de organen. De verschillen zijn dan meestal nog klein, maar na de geboorte nemen ze snel toe omdat – ook al wordt de iden-

## Genetische technieken

Zie kader p 24 en 25

Voor erfelijkheidsonderzoek wordt een aantal tests veel gebruikt:

**Karyotypering:** het bekijken van de chromosomen door de microscoop. Maakt grotere structurele chromosomale afwijkingen en het aantal chromosomen zichtbaar – normaal 23 paar, waaronder een paar geslachtschromosomen (XX: vrouw en XY: man). Soms is een extra chromosoom zichtbaar (3 in plaats van één paar) bijvoorbeeld chromosoom 21 bij het syndroom van Down (trisomie 21) of is er een grote deletie (het ontbreken van een

stuk chromosoom). Deze test is arbeidsintensief omdat de foetale cellen dikwijls moeten worden opgekweekt.

**Microarray:** brengt tegelijkertijd honderdduizenden tot miljoenen single nucleotide polymorphisms (SNPs: spreek uit ‘snips’) in het hele genoom in kaart. SNPs zijn varianten van één base in het DNA. Waar de ene persoon een C heeft, heeft een ander bijvoorbeeld een T. SNPs zijn geassocieerd met genetische aanleg voor veel voorkomende, multifactoriële ziekten. Zulke ziekten worden

veroorzaakt door veel factoren, waaronder genetische aanleg.

**Whole-genome sequencing (WGS):** techniek waarbij alle basenparen in het genoom worden afgelezen. Hierdoor ontstaat een dataset van ongeveer 3 miljard basenparen. Hierop kan een analyse worden uitgevoerd.

**Whole-exome sequencing (WES):** techniek die zich richt op het exoom. Dat is een klein deel van het totale genoom (1 procent) dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van lichaamseiwitten. De

meeste bekende genetische afwijkingen bevinden zich in het exoom. WGS en WES leveren enorme hoeveelheden data die moeten worden geanalyseerd en geïnterpreteerd. Alleen dan ontstaat bruikbare informatie over iemands gezondheid. De analyse kan plaatsvinden op het gehele genoom (whole genome analysis: WGA) of op het gehele exoom (whole exome analysis: WEA). De analyse kan zich, afhankelijk van de klinische vraag, ook beperken tot bepaalde onderdelen van het genoom of exoom.

**ANTINA DE JONG**

tieke tweeling gezamenlijk opgevoed – de ene helft van de tweeling andere dingen meemaakt en ook aan andere invloeden wordt blootgesteld dan de andere helft. Hoewel identieke tweelingen (bijna) hetzelfde genoom hebben, zullen ze zich toch anders ontwikkelen. Misschien zijn ze door hun genetische aanleg wel allebei gevoeliger voor bepaalde aandoeningen, dat wil echter niet zeggen dat ze deze ook beiden zullen krijgen – en zeker niet op hetzelfde moment.

Fysieke invloeden vanuit de omgeving (van voedingsmiddelen en alcohol tot blootstelling aan luchtverontreiniging en UV-straling), opvoeding en psychische en emotionele gebeurtenissen laten hun sporen achter in het lichaam. In de hersenen, in de organen, zelfs in afzonderlijke cellen en in de activiteit van genen. Het debat over de invloed van de genen en de biologie van het lichaam (*nature*) ten opzichte van de invloed van de omgeving en opvoeding (*nurture*) schrijdt voort op basis van de toegenomen moleculair-biologische en psychologische kennis. Als vuistregel hanteert men nu vaak dat de helft van de menselijke eigenschappen bepaald wordt door nature en de andere helft door nurture. Er zijn echter genoeg voorbeelden waarbij nature voor slechts enkele tientallen procenten bepalend is en vooral de omgevingsinvloeden groot zijn, zoals bij complexe aandoeningen en gedrag. Maar er zijn ook voorbeelden van het tegenovergestelde, zoals bij een aantal zeldzame erfelijke aandoeningen als de ziekten van Duchenne, Fabry en Pompe. Ook zwaarlijvigheid en intelligentie lijken een grote genetische component te hebben, in de buurt van 70 procent.

### Hongerwinter

Zwaarlijvigheid is een mooi voorbeeld van hoe ingewikkeld het uiteenrafelen van nature en nurture is. Want bij obesitas kan de omgeving de werking van de genen beïnvloeden (nature beïnvloedt nurture). Zo geven ouders die aanleg hebben om



**De stofwisseling van baby's die vlak na de Hongerwinter van 1944/1945 werden geboren, is ingesteld op voedselschaarste.**

dik te worden en veel te eten en te snoepen, niet alleen hun genen door aan hun kinderen, maar ook hun voorbeeld. Hun kinderen zullen eerder in aanraking komen met een overdaad aan (slechte) calorieën dan kinderen die worden geboren in een gezin zonder deze genetische aanleg. Datzelfde geldt ook voor kinderen die zijn geboren uit ouders met aanleg voor verslaving of psychische stoornissen. Zij zullen dikwijls niet in de meest ideale omstandigheden opgroeien, wat hun mogelijke genetische gevoeligheid voor verslaving of psychische stoornissen op de proef zal stellen. Ook hier is het tegenovergestelde waar. De omgeving kan ook de genetische 'opmaak' beïnvloeden (nurture beïnvloedt nature). Dat is vooral het geval bij de ontwikkeling van de ongeboren vrucht. Mensen die vlak na de Hongerwinter zijn geboren lijden vaker aan het zogeheten metabool syndroom, waartoe obesitas, suikerziekte en een ongunstige vetstofwisseling behoren. Het blijkt dat door het

voedseltekort in de baarmoeder van de hongerende moeder er allerlei signalen op rood gaan om de baby voor te bereiden op een leven van voedselschaarste. Door imprinting worden bepaalde stofwisselingsgenen permanent zachter of harder gezet. Toen de baby's eenmaal geboren waren, bleek het mee te vallen met de voedselschaarste en braken er zelfs decennia van overvloed aan. Omdat hun lichaam echter was ingesteld op een schrale omgeving, leidde die welvaart bij deze baby's tot overgewicht en stofwisselingsproblemen. Ook op latere leeftijd kunnen genen door signalen van buiten semipermanent op een lager of een hoger pitje worden gezet.

### Veelbelovend pad

De genetische geschiedenis vanaf Mendel, langs Miescher, Watson & Crick en het humane genoom project tot aan de moderne *next generation sequencing* – waarmee voor een paar honderd euro iemands genoom in een vlok en een zucht in kaart kan worden gebracht – leert ons dat de ontwikkeling van de genetica en de moleculair-genetische wetenschap een zegenrijk en nog veelbelovend pad is. Een pad waarvan het verloop tot de verbeelding zal blijven spreken. Die geschiedenis laat ons echter ook zien dat het leven bestaat uit veel meer dan louter genen en dat het 'via iemands genen in de toekomst kijken' meestal nog niet veel beter is dan staren in een glazen bol.

*Maarten Evenblij is wetenschapsjournalist en eindredacteur van de cahiers van de stichting Biowetenschappen en Maatschappij.*

## In de hoogste versnelling de wenteltrap af

■ HIENKE SMINIA  
■ JOHAN DEN DUNNEN

Het is een beetje een rare naam voor een nieuwe techniek: *next generation sequencing*, kortweg NGS. Alsof er nooit weer een volgende generatie technieken zal komen om de bouwsteentjes van een DNA-streng af te lezen (het *sequencen*). Maar de naam geeft wel aan dat, toen deze techniek aan het begin van deze eeuw haar intrede deed in het genetische onderzoek, dit een ongelooflijk grote stap voorwaarts was ten opzichte van de oude techniek (de Sanger-methode, zie de illustratie op pagina 15), die al zo'n 25 jaar trouwe dienst deed. Nog steeds vinden er verbeteringen in snelheid en nauwkeurigheid plaats aan deze *next generation sequencing*, die in feite bestaat uit diverse technieken. Vandaag de dag lezen we DNA-codes af met een ongekende snelheid van wel 6 miljard letters in 24 uur. Dat is 10.000 keer sneller dan de oude Sanger-methode die ongeveer 100.000 letters per 24 uur af kon lezen. En NGS is niet alleen veel sneller, het is ook 10.000 keer goedkoper.

Onderzoeker bestudeert een plaat met stukjes DNA onder fluorescerend licht. Zo werd 35 jaar geleden de DNA-volgorde handmatig afgelezen met ongeveer 100 bouwsteentjes per dag.





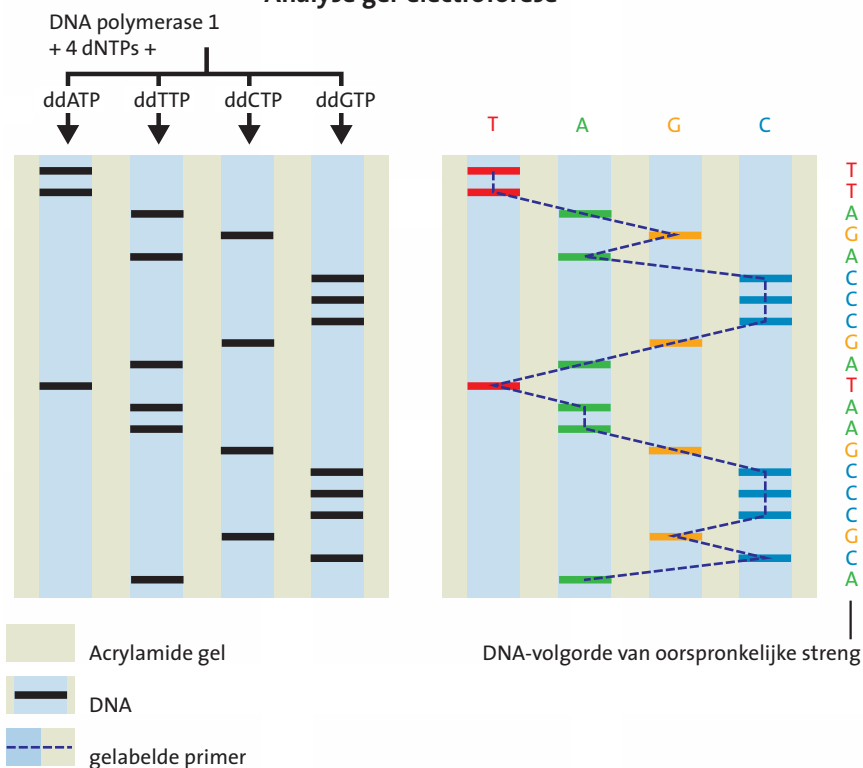
## In stukken knippen

Het aflezen van een DNA-code met next generation sequencing vereist vier stappen. Allereerst moet het DNA uit de celkernen worden geïsoleerd. Dat zit bij mensen als een dubbele draad van vele honderden miljoenen bouwsteentjes lang opgevouwen en opgerold in 23 paar chromosomen. De draden zitten goed verpakt in combinatie met allerlei eiwitten en andere moleculen die zowel het DNA beschermen als de beschikbaarheid ervan in de kern regelen. Al die stoffen moeten worden verwijderd om 'schone' DNA-strengen over te houden om de lettervolg- orde af te kunnen lezen. Strengen van gezuiverd DNA zijn niet stevig en breken gemakkelijk als je er mee werkt. Om DNA goed af te kunnen lezen wordt het in stukken gebroken van elk 300 tot 400 bouwsteentjes lang. DNA bevat vier verschillende bouwsteentjes die worden aangeduid met de letters A, T, C en G. Aan beide uiteinden van elk stuk DNA plakken de onderzoekers zelfgemaakte stukjes DNA die dienen als zowel het start- als eindpunt voor het aflezen – DNA bestaat uit een dubbele streng van twee omgekeerd liggende identieke ketens. Die startpunten zijn 40 letters lang en de onderzoekers kennen de volgorde van de letters. Nu is het DNA klaar voor stap twee.

## Kleine bolletjes

Het aflezen van de lettervolgorde van het DNA geschiedt met licht of via een elektrisch signaal. Het signaal dat van één DNA-streng komt, is zo zwak dat het niet te meten valt. Om toch een zichtbaar lichtstipje op een foto te krijgen, moet een enkele DNA-streng tienduizenden keren worden vermenigvuldigd tot een kluitje strengen dat groot genoeg is om een meetbaar signaal te geven. Daartoe dient stap twee. Daarin worden de DNA-strengen met een lengte van 300 tot 400 bouwste- nen gemengd met hele kleine bolletjes van enkele honderdsten millimeters groot waaraan het DNA

## Analyse gel-electroforese



Analyse van een stuk DNA met behulp van gel-electroforese volgens de Sanger-methode. DNA is elektrisch geladen, zodat DNA-fragmenten met behulp van stroom op grootte kunnen worden gescheiden in een polyacrylamidegel (een netwerk van polymeren). De kleinere stukjes bewegen daarin sneller dan de grotere. Het enzym DNA-polymerase 1 maakt van een enkelstrengs-DNA molecuul een dubbelstrengs molecuul door het inbouwen van de bouwsteentjes A,C,T of G. Daardoor wordt het fragment langer en beweegt het trager in de gel. Het verdubbelingsproces kan worden gestopt bij een specifieke letter (base) door het enzym een afwijkende base te laten inbouwen (een ddA, ddC, ddT of ddG) – de vier kolommen in het linker plaatje. Zo ontstaan verschillen in lengte tussen de diverse fragmenten. Die kunnen op grootte worden gescheiden, waarbij steeds bekend is wat de laatste base is. Stopte de verdubbeling bij een ddA, dan bevat de tegenoverliggende streng op die plaats een T; bij een ddT en A; bij een ddC een G; en bij een ddG een C. Door een analyse van de grootte van de fragmenten en de als laatste ingebouwde base ontstaat de basenvolgorde van het oorspronkelijke DNA (rechter plaatje, de lettervolgorde van onder naar boven).

blijft plakken. De bedoeling is dat aan elk bolletje één stukje DNA plakt. Dat is eenvoudiger dan het lijkt: neem tien keer zoveel bolletjes als DNA-strengen, meng goed en klaar is Kees. Door een mengsel

van olie en een waterige oplossing toe te voegen, wordt elk bolletje afzonderlijk omsloten door een vettig omhulsel, waarbij de vetmoleculen aan de buitenkant zitten en de waterige oplossing aan de binnenkant. In de oplossing zitten alle benodigde stoffen, zoals de verschillende DNA-bouwsteentjes, en specifieke eiwitten voor het kopiëren van het DNA dat aan het bolletje is geplakt. Het afwisselend verhogen en verlagen van de temperatuur zet de vermenigvuldiging van het DNA in gang en zo ontstaan vele kopieën van elk stukje DNA. De eerder aangebrachte startpunten zorgen dat het vermenigvuldigingseiwit (het DNA-polymerase) bindt aan de uiteinden van elk stukje DNA. Behalve door het toepassen van de bolletjes kunnen wetenschappers ook met tal van andere vernuftige methodes kleine en grotere stukjes vermeerderen; bijvoorbeeld op een glasplaatje of loszwevend in een oplossing.

### 99,99 procent nauwkeurig

De derde stap is het daadwerkelijk aflezen van de lettervolgorde in het DNA. Apparaten van verschillende fabrikanten doen dat vaak op een net iets andere manier. Een van de technieken is om in verschillende opeenvolgende rondes steeds één letter (A, T, C of G) in het DNA te laten inbouwen.



Een moderne DNA-sequencer (de Illumina HiSeq 2500) die ongeveer 1 miljard bouwsteentjes per dag leest.

## Drie miljard letters en lege handen

Het duizend-dollar genoom is bijna werkelijkheid: voor zo'n duizend dollar krijgen we nu de totale lijst met drie miljard letters (basenparen) van iemands DNA in handen. In één dag. Maar die enorme hoeveel informatie, is niet hetzelfde als kennis en zeker niet als wijsheid. Het interpreteren van die ruwe data kost nog veel inspanning, tijd en geld en levert soms weinig op. Een voorbeeld: een test wijst uit dat iemand een kleine en bekende variatie heeft in een gen dat is betrokken bij diabetes. De meting is 99 procent betrouwbaar en de variatie vermindert het risico op suikerziekte met 10 procent: daardoor verlaagt de kans om diabetes gedurende het leven te krijgen van 20

procent naar 18 procent. Daarvan zal niemand wakker liggen. Deze cijfers zijn typisch voor veelvoorkomende, complexe aandoeningen (die door zowel genetische als niet-genetische factoren worden bepaald) zoals diabetes type 2. Veelvoorkomende aandoeningen kunnen (nog) zelden goed worden voorspeld met DNA-tests. We weten nog onvoldoende van de manier waarop genen verantwoordelijk zijn voor ziekte en gezondheid. Het zal nog wel een paar decennia duren voordat we die kennis in handen hebben. En het is zeer de vraag of mensen die kennis dan (wijs) gaan gebruiken om zo nodig hun leefstijl aan te passen.

ELINE BUNNIK

De DNA-bouwstenen zijn daarvoor zo aangepast dat ze onder laserlicht elk een andere kleur geven. Zo kan worden bepaald in welke volgorde de A's, T's, C's en G's worden ingebouwd. In plaats van met licht lezen sommige apparaten de volgorde af doordat het inbouwen van een letter een signaal geeft dat elektrisch wordt gemeten. In de figuur op pagina 17 is het afleesproces met laserlicht van de Illumina HighSeq in beeld gebracht.

Aan het begin van het DNA-afleesproces waren

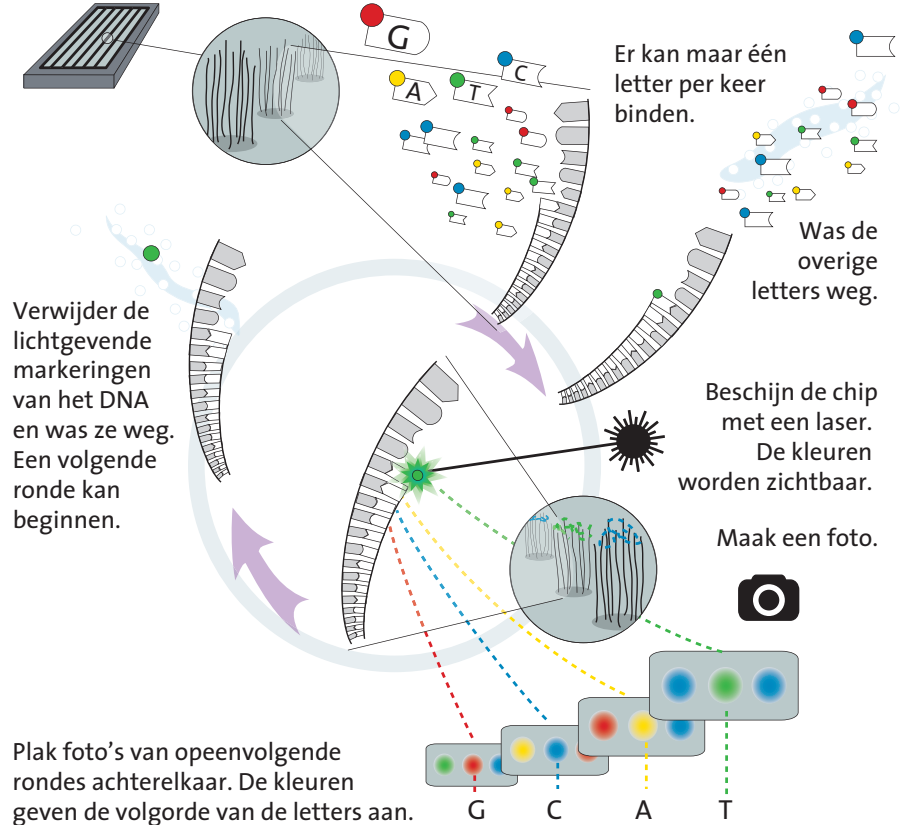
de lange DNA-strengen in vele miljoenen stukjes gebroken. De laatste stap voegt die losse stukjes weer samen tot de complete lettervolgorde van de oorspronkelijke DNA-streng. Rond de eeuwwisseling werd voor het eerst de DNA volgorde van de mens afgelezen. Deze volgorde is via het internet beschikbaar als referentie-DNA. Aan de hand van de referentie zoeken slimme en supersnelle computers uit waar elk stukje in de puzzel hoort (zie de figuur op pagina 18). Het proces van aflezen is behoorlijk nauwkeurig, maar om fouten in de uiteindelijke volgorde te voorkomen, wordt iedere letter 20 tot 40 keer afgelezen. Daardoor wordt de nauwkeurigheid van het aflezen wel 99,99 procent.

### Polymerase at work

De firma 454 Life Sciences (inmiddels overgenomen door farmabedrijf Roche) was in 2005 de eerste die een NGS-apparaat verkocht. De ontwikkelingen staan echter niet stil. De allernieuwste apparaten slaan de vermenigvuldigingsstap (stap 2) over en gebruiken direct de enkelvoudige DNA-strengen om het signaal uit te lezen (dat heet *single molecule sequencing*). Dat kan doordat de apparatuur – vooral de camera's – zo gevoelig zijn geworden dat één streng genoeg signaal geeft voor een foto. Het systeem van de firma Helicos werkt daarbij met alle letters in dezelfde kleur die één voor één worden toegevoegd. Inbouw van een letter geeft een stipje op de foto (inbouw van twee letters tegelijk is onmogelijk gemaakt). Het apparaat van Pacific Biosciences gaat nog een stapje verder: elke letter heeft een eigen kleur en het gebruikt een filmcamera. Dit apparaat maakt feitelijk een filmpje van een polymerase-eiwit dat een DNA-streng kopieert en de letters één voor één inbouwt. De gebruikte bouwstenen geven licht en als een letter wordt ingebouwd zie je een lichtsignaal, waarbij de kleur aangeeft om welke letter het gaat. Het eindresultaat is een film van flikkerende stipjes.

Het DNA zit in kluitjes van gelijke draden gebonden aan een glaasje.

Voeg lichtgevende DNA letters toe (A, C, G, T). Iedere letter is een andere kleur.



Het DNA-afleesproces in een Illumina HighSeq sequencer.

De prestaties van de diverse apparaten verschillen sterk. Het ene apparaat kan bijvoorbeeld snel korte stukjes DNA aflezen, terwijl het andere apparaat weer heel nauwkeurig is. Daarnaast zijn de bedrijven in een heftige concurrentiestrijd verwickeld om de technologie nog verder te verbeteren. Dit leidt ertoe dat ieder jaar meer letters gelezen kunnen worden voor hetzelfde geld. Vooralsnog is het doel dat het gehele DNA van één persoon voor duizend dollar kan worden afgelezen. Zover is het nog niet, maar dat duurt niet lang meer.

## DNA fragmenten aan elkaar plakken

AACCGTTAAGACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGA x 4  
 ACCGTTAAGACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGA x 2  
 ACCGTTAAGACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGC x 2  
 CCGTTAAGACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGACT x 1  
 CGTTAAGACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGGCTC x 2  
 GTTAAGACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGACTCG x 1  
 GTTAAGACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGACTCG x 1  
 TTAAGACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGACTCGA x 2  
 TTAAGACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGGCTCGA x 1  
 TAAGACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGACTCGAA x 2  
 TAAGACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGACTCGAA x 2  
 TAAGACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGACTCGAA x 1  
 TAAGACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGACTCGAA x 1  
 GACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGACTCGAACCT x 1  
 GACCAAGTCTTTCCGGACTCTCGACTCGAACCT x 1  
 ACCAAGTCTGTCGGACTCTCGACTCGAACCTT x 1  
 CCAAGTCTTTCCGGACTCTCGACTCGAACCTTT x 1  
 TAAGTCTTTCCGGTCTCTCGGCTCGAACCTTTA x 1  
 CAAGTCTTTCCGGACTCTCGGCTCGAACCTTTA x 1  
 AAGTCTTTCCGGACTCTCGGCTCGAACCTTTAG x 1  
 AAGTCTTTCCGGACTCTCGACTCGAACCTTTAG x 1  
 AGTCTTTCCGGACTCTCGGCTCGAACCTTTAGG x 1  
 GTCTTTCCGGACTCTCGACTCGAACCTTTAGGT x 1  
 GTCTTTCCGGACTCTCGGCTCGAACCTTTAGGT x 1  
 TCTTTCCGGACTCTCGGCTCGAACCTTTAGGTG x 2  
 TCTTTCCGGACTCTCGACTCGAACCTTTAGGTG x 1  
 CTTTCCGGACTCTCGACTCGAACCTTTAGGTGT x 1  
 CTTTCCGGTCTCTCGGCTCGAACCTTTAGGTGT x 1  
 TTTCCGGACTCTCGACTCGAACCTTTAGGTGTA x 2  
 TTTCCGGACTCTCGGCTCGAACCTTTAGGTGTA x 1  
 TTCGGACTCTCGACTCGAACCTTTAGGTGTA x 2  
 TCGGACTCTCGACTCGAACCTTTAGGTGTA x 3  
 CGGACTCTCGGCTCGACCTTTAGGTGTA x 1  
 CGGACTCTCGGCTCGACACTTTAGGTGTA x 1  
 GGAACCTCGGCTCGACACTTTAGGTGTA x 1  
 GACTCTCGGCTCGACACTTTAGGTGTA x 1  
 ACTCTCGACTCGACACTTTAGGTGTA x 1  
 CTCTCGGCTCGACACTTTAGGTGTA x 1  
 CTCTCGACTCGACACTTTAGGTGTA x 1  
 CTCTCGACTCGACACTTTAGGTGTA x 1  
 TCGACTCGACACTTTAGGTGTA x 2  
 TCGGCTCGACACTTTAGGTGTA x 1  
 CGGCTCGACACTTTAGGTGTA x 1  
 TTGGCAATCTGGTTCAGAAAGCCTGAGAGCCGAGCTTGGAAATCCACATTTCTCTGGCTCG

De diverse stukjes DNA worden met behulp van een voorbeeld (het referentiegenoom) – de blauwe letterketen – op volgorde gelegd. Voor een enkele plek lukt het niet goed de letters te lezen (de oranje en rode letters).

### Meer dan alleen letters

Met een beeldscherm vol reeksen met letters alleen, ben je er nog niet. De kennis achter die letterreeksen is nog veel belangrijker. Wetenschappers hebben met behulp van krachtige computers in het DNA van de mens, dat 3,2 miljard letters telt, inmiddels zo'n 22.500 genen gevonden. Daarnaast zijn vele andere gebieden gevonden die belangrijk zijn om de activiteit van al die genen goed te regelen – hoeveel activiteit van welke genen is er wanneer en waar in het lichaam nodig? Van een

groot deel van het DNA is de precieze functie nog onbekend. Dat deel wordt door de voortgaande inspanningen van talloze onderzoekers iedere dag kleiner.

Van sommige genen of gebieden van het DNA weten we dat ze direct zijn betrokken bij een bepaalde eigenschap of een bepaald proces in het lichaam. Een variatie in de volgorde op die plek leidt dan tot een andere eigenschap – bijvoorbeeld of je wel of geen bittere smaak kunt proeven en welke bloedgroep je hebt – of tot een verandering in een lichaamsproces – bijvoorbeeld dat rode bloedcellen minder gemakkelijk zuurstof opnemen of spieren verzwakt zijn. Op dit moment zijn verreweg de meeste eigenschappen en processen (nog) niet een-op-een te koppelen aan bijbehorende variaties in de DNA-volgorde. Vaak komt dit doordat zo'n eigenschap wordt bepaald door het samenspel van diverse genen. Daarnaast zijn invloeden van buitenaf zeer belangrijk, zoals de levensstijl van de eigenaar van het DNA (eten, drinken, bewegen, huisvesting, klimaat). Hoewel nog lang niet alles bekend is van ons DNA, kunnen we er toch al veel mee. Kon bijvoorbeeld tien jaar geleden de oorzaak van een erfelijke ziekte alleen worden opgehelderd door jarenlang gedegen onderzoek, tegenwoordig kan dat vaak binnen een maand. Lees dus gewoon al het DNA af en kijk of ergens een foutje in een gen zit. Klaar!

*Johan den Dunnen en Hienke Sminia zijn werkzaam bij de afdelingen Humane (en Klinische) Genetica van LUMC Leiden.*



## De krakende kaders van de ethiek

- WYBO DONDORP
- GUIDO DE WERT

In 2003 schreef de Amerikaanse ethicus en jurist John Robertson een commentaar op de zoektocht naar het 'duizend dollar genoom' en de mogelijke gevolgen daarvan. Hij meende dat het nog wel tien tot vijftien jaar zou duren voordat de technologie klaar zou zijn voor het snel en goedkoop in kaart brengen van het volledige menselijke genoom. Ook verwachtte hij dat wetenschappers tegen die tijd zoveel over de werking van het genoom en de precieze relatie met ziekte en gezondheid

zouden weten, dat invoering ervan in de gezondheidszorg een overzichtelijke uitdaging zou zijn. Immers, zo voegde hij daar aan toe, de ethische, juridische en maatschappelijke vragen die zich dan zullen aandienen, zijn

niet nieuw: het zijn dezelfde kwesties als waarmee we in de gezondheidszorg al lang ervaring hebben, ook zonder het in kaart brengen van het volledige genoom.

### Een half uitgekomen voorspelling

Ruim tien jaar later is de werkelijkheid anders. De klinische introductie van de *next generation sequencing* (NGS) op verschillende terreinen van de geneeskunde staat voor de deur of is al in gang, terwijl de kennis over de precieze werking van het genoom nog zeer beperkt is. Robertsons eerste voorspelling is dus aardig uitgekomen, maar de tweede niet. De toepassing van deze nieuwe

technologie dient zich immers al aan terwijl deze nog lang niet is uitgekristalliseerd. Ook staan de voordelen ervan (in termen van geneeskunde-opmaat) nog onvoldoende vast en er moet nog veel meer gebeuren dan alleen nagaan hoe bepaalde ongewenste gevolgen kunnen worden voorkomen. Er is dan ook zeker geen sprake van 'een overzichtelijke uitdaging' bij de toepassing van de nieuwe genetische technieken in de gezondheidszorg. Daarom is het goed dat in Nederland de minister besloten heeft er voorlopig aan vast te houden dat het medische DNA-onderzoek (monogene ziekten) en de complexe erfelijkheidsadvisering alleen mag gebeuren door centra met een vergunning onder de Wet bijzondere medische verrichtingen. Dat alleen ervaren counselors zich bezighouden met het geven van informatie en advies verkleint in ieder geval de kans op schadelijke gevolgen van beslissingen op grond van onjuiste of onvoldoende afgewogen informatie.

En wat te denken van Robertsons opmerking dat de toepassing van deze technologie geen nieuwe normatieve (ethische en juridische) vragen oproept? Klopt dat? Voor een deel wel. Problemen rond het ontdekken van niet gezochte en mogelijk niet gewenste bevindingen doen zich ook voor bij meer traditionele vormen van genetisch onderzoek. En er zijn al langer vragen over de haalbaarheid van *informed consent* (het geven van toestemming van de patiënt nadat deze volledig is geïnformeerd over wat er gaat gebeuren en wat er valt te verwachten). Ook over het informeren van verwanten over erfelijke aandoeningen, het wel of niet testen van kinderen en het bewaren van gegevens en voorkomen dat daarvan misbruik wordt gemaakt, is al lang en breed nagedacht. In zoverre is er met de *next generation sequencing* niets nieuws onder de zon.

Er is echter wel sprake van een belangrijk verschil in schaalgrootte tussen de traditionele genetische technieken en de volgende generatie

---

Bij een DNA-test kun je ook gezondheidsafwijkingen vinden die je misschien helemaal niet wil weten

die nu voor de deur staat. Zo is het aantal genen waarnaar gekeken kan worden vele malen groter dan weleer en de toepassing ervan zal een veel hogere vlucht nemen dan het traditionele genetische gezondheidsonderzoek. Dit doordat de techniek gemakkelijker is toe te passen vanwege de hoge snelheid en de lage prijs ervan. Daardoor zijn de vragen misschien niet nieuw, maar zijn de uitdagingen wel groter en lastiger. Dat kan betekenen dat oude antwoorden niet goed meer voldoen en dat naar nieuwe oplossingen moet worden gezocht.

### Recht op weten en niet-weten

Neem de toepassing van de next generation sequencing in het kader van diagnostiek. Daar kunnen verschillende dingen mee worden bedoeld. Zolang het gaat om het aflezen van het hele genoom, gevolgd door een gerichte analyse van alleen die genen waarvan men vermoedt dat ze de oorzaak zijn van het probleem van de patiënt, is dat niet echt anders dan traditionele genetische diagnostiek. Maar soms weten artsen niet waar in het genoom ze de oorzaak van het probleem moeten zoeken. NGS maakt het mogelijk om veel breder in het genoom te kijken. Dat heeft onvermijdelijk tot gevolg dat men behalve de oorzaak van het probleem, ook allerlei andere kennis over de gezondheidsvooruitzichten van de patiënt te weten kan komen.

Redenerend vanuit de vertrouwde ethische en juridische kaders zou de patiënt (of diens vertegenwoordiger) dit van te voren moeten weten om weloverwogen te kunnen beslissen zo'n test wel of niet te ondergaan. Ook moet de patiënt in staat worden gesteld aan te geven dat hij of zij bepaalde nevenbevindingen niet wil vernemen (het 'recht op niet-weten'). Het is echter duidelijk dat het volstrekt onmogelijk is om alle mogelijke uitkomsten van brede NGS-diagnostiek van te voren met de patiënt te bespreken, want dat zijn er

## De twee gezichten van technologie

Technologie op zich draagt niet altijd bij aan betere zorg. Dat hangt ervan af of die technologie op een verantwoorde manier kan worden ingezet en meer lusten dan lasten oplevert. Als dat niet zo is, kan technologie juist averechts werken. Technologie heeft vaak twee gezichten en laat zowel goede kanten als slechte kanten zien. Zo krijgen vrouwen aan het begin van hun zwangerschap veel onderzoek aangeboden: bijvoorbeeld bloedonderzoek naar leverziekte (hepatitis B) en hiv, en diverse tests om structurele afwijkingen of chromosomale afwijkingen bij de foetus op te sporen. Het eerste is zonder meer positief, omdat hiermee complicaties bij de moeder en het kind kunnen worden

voorkomen. Het tweede soort tests is echter lastiger. De zwangere vrouw moet bedenken of ze het onderzoek wel willen laten uitvoeren en wat ze zou doen als de uitslag onverhoopt minder gunstig is. Ze zou bijna vergeten dat het ook leuk is om zwanger te zijn!

Deze technieken garanderen geen gezondheid of een gezond kind. Laten we vooral niet vergeten dat vrouwen voldoende tijd en persoonlijke aandacht behoren te krijgen van hun zorgverleners. Hoe voor de hand liggend het misschien ook klinkt, de uitkomst van de bevalling blijkt beter als deze wordt begeleid door een verloskundige en als die verloskundige zolang mogelijk bij de vrouw aanwezig is tijdens de bevalling.

SUZE JANS

eindeloos veel. Het klassieke model van *informed consent* voldoet hier niet (zie ook het hoofdstuk vanaf pagina 33). Sommigen menen dat het bij genoombrede diagnostiek het beste is geheel af te zien van het bieden van keuzemogelijkheden. Dat zou betekenen dat de invoering van NGS niet goed mogelijk is zonder een belangrijk patiëntenrecht overboord te zetten.

Ook bij niet genetische diagnostiek, zoals hier een MRI-scan, komen ongewenste bevindingen aan het licht, die ethische keuzen noodzakelijk maken.



### Vervagende grenzen tussen screening en diagnostiek

Een tweede kanttekening bij de opmerking dat er 'niets nieuws onder de zon' zou zijn, is dat de toepassing van de next generation sequencing ertoe kan leiden dat grenzen tussen praktijken (zoals tussen diagnostiek en screening, of tussen zorg en wetenschap) in toenemende mate vervagen. Daardoor wordt ook onduidelijk welke ethische en juridische kaders gebruikt moeten worden en zullen die kaders aan scherpte en overtuigingskracht inboeten. Neem bijvoorbeeld het onderscheid tussen diagnostiek en screening. Diagnostiek is medisch onderzoek in antwoord op een hulpvraag van de patiënt. Screening is een ongevraagd aanbod van medisch onderzoek aan mensen die zelf nog geen aanleiding hebben om wegens klachten

of een belaste familiegeschiedenis, medische hulp te zoeken. Denk hier aan het bevolkingsonderzoek naar borst- of darmkanker. Vanwege dat ongevraagde karakter gelden voor screening andere voorwaarden dan voor diagnostiek. Zo mag men bij screening niet uitgaan van een veronderstelde toestemming (*implicit consent*) van de potentiële deelnemers en moet van tevoren vaststaan dat de voordelen van deelname duidelijk opwegen tegen de aanwezige nadelen.

Bij de eerder genoemde brede variant van de NGS-diagnostiek is bij voorbaat duidelijk dat de kans op nevenbevindingen met voorspellende betekenis niet onaanzienlijk is, naast een vrij grote kans op afwijkende uitkomsten waarvan de klinische betekenis nog onduidelijk is. Dan rijst de vraag of deze vorm van diagnostiek in

bepaalde opzichten niet dicht in de buurt komt van screening. Moet je hier spreken van ‘diagnostiek met een onvermijdelijke bijvangst’ of eerder van ‘screening met een diagnostische aanleiding’? Dat heeft consequenties voor de mate waarin van te voren met de patiënt moet worden besproken welke nevenbevindingen deze wel en niet wenst te vernemen. Recente Amerikaanse richtlijnen komen neer op het bewust vermengen van diagnostiek en screening. Aanbevolen wordt dat bij iedereen die NGS-diagnostiek ondergaat, niet alleen naar de oorzaak van het klinische probleem moet worden gezocht, maar bovendien gericht moet worden gekeken naar mogelijk ziekteveroorzakende mutaties in enkele tientallen genen. Wie dat niet wil, komt niet voor NGS-diagnostiek in aanmerking. Kennelijk ziet men dit aanvullende onderzoek eenvoudig als een meer uitgebreide vorm van diagnostiek. Maar zinvol of niet, het is hoe dan ook een vorm van screening waarvoor de

---

## DNA-tests kunnen leiden tot spanningen tussen de belangen van een moeder en die van haar kind

expliciete en afzonderlijke toestemming van de persoon in kwestie noodzakelijk is.

Een andere vertrouwde afbakening die met de introductie van NGS onder druk komt te staan is, is die tussen zorg en wetenschap.

De Europese beroepsgroep van klinisch genetici stelt dat men bij NGS-diagnostiek niet breder in het genoom moet kijken dan nodig is om de hulpvraag van de patiënt te beantwoorden. Critici vinden dat standpunt onverantwoord, omdat dit de vooruitgang van medische kennis belemmert. Het zou de mogelijkheid om bij patiënten ontdekkingen te doen die leiden tot nieuwe kennis over de betekenis van genetische variatie, onvoldoende benutten. Volgens het bestaande ethische en juridische kader is het doen

van ontdekkingen echter geen doel van de patiëntenzorg, maar van het wetenschappelijk onderzoek. In de zorg voor patiënten gaat het uitsluitend om goede hulpverlening. Het door elkaar halen van die doelen is problematisch, omdat dit patiënten tot proefpersonen maakt zonder dat ze daarvoor een bewuste keuze hebben kunnen maken.

### Geboren met een volledige genomscan

Een laatste voorbeeld van vervagende grenzen betreft het onderscheid tussen genetische screening of diagnostiek in de zwangerschap en het verrichten ervan bij pasgeborenen en kinderen. In die verschillende situaties (voor en na de geboorte) heeft genetisch onderzoek een verschillende doelstelling. Prenatale screening en diagnostiek zijn bij uitstek gericht op het opsporen van niet-behandelbare aandoeningen bij het ongeboren kind, die voor de zwangere en haar partner reden kunnen zijn de zwangerschap af te breken. Daar ligt een belangrijk verschil met screening of diagnostiek bij kinderen, die altijd gericht moet zijn op het gezondheidsbelang van het kind zelf. Tot nu toe waren dit terreinen die elkaar niet raakten. Maar de op NGS gebaseerde prenatale screening zal dat veranderen. Als straks bij ieder ongeboren kind naar het volledige genoom wordt gekeken, is het onvermijdelijk dat kinderen worden geboren van wie al bekend is dat ze de aanleg hebben voor een ziekte die zich pas veel later in het leven openbaart. De huidige richtlijnen voor voorspellende genetische diagnostiek achten het testen van kinderen op dergelijke aandoeningen onverantwoord, tenzij er behandelingen bestaan waarmee al op de kinderleeftijd moet worden begonnen. Anders valt er alleen maar nadeel te verwachten van de wetenschap dat men later in het leven – zeer waarschijnlijk – zo’n ziekte zal krijgen. Ook kan het kind dan later niet meer zelf kiezen tussen weten en niet-weten.

Hoe moet straks, in het scenario van een





Het ontdekken van een genetische aandoening heeft ook consequenties voor de rest van de familie.

genoombrede prenatale screening, worden omgegaan met de spanning tussen het belang van de zwangere vrouw en dat van het toekomstige kind? Enerzijds het belang dat de zwangere vrouw heeft bij informatie die haar in staat stelt om te beslissen of ze haar kind met een ernstige aandoening wel of niet ter wereld wil laten komen en anderzijds het mogelijke belang van het kind bij niet-weten als de moeder vervolgens besluit haar zwangerschap toch uit te dragen. Betekent dit dat bepaalde aandoeningen geen voorwerp van prenatale screening mogen zijn en dat filters moeten worden gebruikt om te voorkomen dat informatie over die aandoeningen wordt verkregen of meegedeeld? Of moet de conclusie zijn dat screening op dergelijke aandoeningen alleen aanvaardbaar is als de zwangere vrouw van te voren laat weten bij een ongunstige uitslag om abortus te zullen vragen?

### **Her-ijken van bestaande kaders**

De vragen die de mogelijke toepassingen van de next generation sequencing oproepen, zijn niet allemaal nieuw. Wel nieuw is de schaal waarop deze mogelijkheden zich aandienen en het effect daarvan op de ethische uitdagingen. Nog belang-

rijker is wat er gebeurt met de vertrouwde normatieve kaders die ons helpen zulke vragen te beantwoorden. Doordat vertrouwde grenzen tussen diagnostiek en screening, tussen zorg en wetenschap, tussen prenataal en postnataal vervagen, verliezen de voor die terreinen richtinggevende kaders hun vanzelfsprekendheid. Dat leidt tot een dubbele opdracht voor de ethiek: bijdragen aan een zorgvuldige introductie van NGS door aan te geven waar bepaalde ontwikkelingen wringen met belangrijke uitgangspunten, die tot nu toe golden; en nagaan waar de eigen kaders en uitgangspunten moeten worden herzien of opnieuw geijkt. Alleen dan kunnen die kaders richting blijven geven aan de toepassing van nieuwe wetenschappelijke kennis in de gezondheidszorg.

*Wybo Dondorp en Guido de Wert zijn verbonden aan de afdeling Health Ethics & Society van de Universiteit Maastricht. Deze bijdrage is mede gebaseerd op het signalement "Het 'duizend dollar genoom': een ethische verkenning", Gezondheidsraad (2010) dat de auteurs schreven.*

# Diagnostiek, screening en bevolking

■ YVONNE DREWES

**D**E NE DNA-test is de andere niet. Men heeft het vaak over screenen, testen of diagnostische test, maar die termen dekken niet dezelfde lading. Ook het begrip bevolkingsonderzoek betekent net weer iets anders. Deze termen worden overigens gebruikt voor zowel DNA-onderzoek als onderzoek in het algemeen.

Een **test** is niets anders dan een meting die bij iemand wordt uitgevoerd. Dat kan een gehoor-test zijn, een onderzoek naar eiwit in de urine en waarden in het bloed, het meten van de bloeddruk of hoe snel iemand loopt. Een genetische test richt zich op het erfelijk materiaal, zoals DNA – bijvoorbeeld om een erfelijke afwijking op te sporen. Tests kunnen verschillende doelen dienen: diagnostiek, screening of bevolkingsonderzoek.

Een **diagnostische test** wordt ingezet bij mensen met klachten of vragen en dient om een diagnose te stellen, ofwel de oorzaak van die klachten te vinden of ongerustheid weg te nemen. Een diagnostische test kan ook dienen om vast te stellen of een bepaalde behandeling aanslaat. En een presymptomatische, of predictieve, test geeft aan of je op termijn een ziekte krijgt of kunt krijgen.

**Screenen** is het medisch testen van mensen zonder gezondheidsklachten. Het is gericht op het vinden van een ziekte, van een erfelijke aanleg voor ziekte, of van risicofactoren die de kans op een ziekte vergroten. Screening is ongericht, dus als je nog niet weet wat de mutatie in een familie is. Een screeningstest kan een genetische aanleg voor

een aandoening opsporen en aanleiding geven tot preventieve maatregelen om eventueel gevonden risico's te verkleinen, bijvoorbeeld door het aanpassen van de leefstijl. Steeds vaker laten mensen zonder een groter risico op aandoeningen zich voor de zekerheid testen – DNA-tests kunnen al via internet. Omdat, anders dan bij een diagnostische test, een screeningstest niet wordt ingezet naar aanleiding van een klacht of hulpvraag, is het aanbieden ervan feitelijk alleen acceptabel als er nauwelijks nadelen en bijwerkingen aan kleven. Zieke mensen zullen immers eerder bijwerkingen van een test accepteren omdat zij beter willen worden. De kans dat iets wordt gevonden, is bij screening kleiner dan bij een diagnostisch onderzoek, tenzij er al een bepaalde mutatie in de familie bekend is. Mensen met een verhoogd risico op basis van de familiegeschiedenis vormen de grootste groep adviesvragers binnen de klinische genetica.

Een bijzondere vorm van screening is het **bevolkingsonderzoek**. De hielprik bij pasgeboren baby's, de controles van baby's en peuters op het consultatiebureau en de screeningsprogramma's voor borstkanker, baarmoederhalskanker en dikkedarmkanker zijn voorbeelden van door de Nederlandse overheid aangeboden bevolkingsonderzoek in het kader van het Nationaal Programma Bevolkingsonderzoek. In Nederland bestaat de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO), die zulk bevolkingsonderzoek regelt. Deze wet beschermt deelnemers tegen screening die een gevaar kan vormen voor hun lichamelijke of geestelijke gezondheid. Zo bepaalt de wet dat voor drie

# sonderzoek

vormen van bevolkingsonderzoek een vergunning nodig is: bij het gebruik van ioniserende straling (bijvoorbeeld screening door middel van röntgenfoto's); bij onderzoek naar kanker; en bij onderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is. De gedachte daarachter is dat een aanbod van een geneeskundig onderzoek aan de bevolking voor burgers de belofte van gezondheidswinst moet inhouden. Voorkomen moet worden dat mensen op basis van een aangeboden onderzoek ten onrechte denken dat ze ziek zijn of juist ten onrechte gerustgesteld worden en daardoor bij klachten niet naar de dokter gaan. Een aanvrager krijgt geen vergunning als het onderzoek wetenschappelijk niet deugt, het niet voldoet aan de wettelijke regels voor medisch handelen en als het nut van het onderzoek niet lijkt op te wegen tegen de risico's van het onderzoek. Een bekende vergunningplichtige screening is het aanbod aan zwangere vrouwen hun ongeboren vrucht te laten onderzoeken op het syndroom van Down. Dat is een ernstige ziekte waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is. Een niet-vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is het screenen van pasgeborenen op fenylketonurie (een erfelijke stofwisselingsziekte) via de hielprik. Hierbij wordt geen straling gebruikt en het gaat niet om kanker of een onbehandelbare ziekte. Een dieet kan de symptomen grotendeels voorkomen.

## Betrouwbaarheid


Tests verschillen in betrouwbaarheid. Betrouwbaarheid zegt iets over hoe goed de test een ziekte



**Met DNA uit een bloedmonster kan genetische informatie van zowel de moeder als de ongeboren vrucht worden verkregen.**

of afwijking weet op te sporen of, bij gezonde mensen, weet te voorspellen. Dus hoe groot de kans is dat een ongunstige testuitslag ook daadwerkelijk betekent dat iemand de ziekte heeft (positief voorspellende waarde) en dat een ziek persoon ook terecht een ongunstige testuitslag krijgt (sensitiviteit). Andersom zegt de betrouwbaarheid ook iets over de kans dat een gezond persoon terecht een gunstige testuitslag krijgt (specificiteit). Deze eigenschappen bepalen de bruikbaarheid van een test in de praktijk, omdat zoveel mogelijk moet worden voorkomen dat mensen onterecht een gunstige uitslag krijgen of nodeloos ongerust worden gemaakt door de uitslag. Ook dat wordt gerekend onder de mogelijk negatieve effecten van een test.

*Yvonne Drewes is arts en adviseur gezondheidsrecht bij de KNMG.*



**Genetisch onderzoek bij aanstaande ouders, zwangeren en pasgeborenen vindt al sinds de jaren '60 plaats. De nieuwste genetische technieken vergroten de mogelijkheden van dat onderzoek dramatisch. Onduidelijk is nog waar hier de grenzen liggen.**



# Meer gezondheid of meer stress?

**D**E MOGELIJKHEID om foetussen via een vruchtwaterpunctie op het syndroom van Down te testen en – veel later – baby's, via de hielprik, op een aantal ernstige erfelijke aandoeningen, heeft veel discussie opgeleverd. Wat willen en mogen ouders weten over hun ongeboren of pasgeboren kind en wat kunnen daarvan de consequenties zijn – bijvoorbeeld het afbreken van de zwangerschap van vruchtjes met ernstige (erfelijke) afwijkingen? Nu de relatie tussen bepaalde genetische veranderingen en erfelijke aandoeningen duidelijker wordt en genen op grote schaal te meten zijn, wordt die discussie alleen maar indringender. Kunnen koppels met een gezamenlijke ongunstige genetische opmaak maar beter afzien van kinderen? Hoe ernstig mag een afwijking zijn om te besluiten tot het afbreken van de zwangerschap? Hoe kan genetische voorkennis de gezondheid van de baby bevorderen, bijvoorbeeld door de bevalling op een gespecialiseerde afdeling te laten plaatsvinden? Welke genetische variaties nopen tot ingrijpen in iemands leefstijl, voeding en het geven van medicijnen? Leveren al die informatie en bijbehorende keuzen wellicht meer ongezonde stress op dan gezondheid?

## Voor de conceptie: eerst denken dan doen

■ SUZE JANS

Een gezond kind in je armen na een optimaal verlopen zwangerschap, is het ideaal van elke aanstaande ouder. Omdat dit helaas niet altijd vanzelfsprekend is, zijn er in Nederland verloskundigen en artsen om de zwangerschap en de bevalling te begeleiden. Zwangerschap en bevalling zijn geen ziekten en dat willen we graag zo houden. Daarom is het verstandig om factoren die de gezondheid van moeder of kind bedreigen zo vroeg mogelijk te kennen en te bestrijden. Preconceptiezorg is daarvoor een van de manieren. Dat betekent dat men al voor (pre) de bevruchting (conceptie) in actie moet komen. Onder preconceptiezorg vallen alle maatregelen die al vóór de bevruchting genomen kunnen worden om de gezondheid van de aanstaande moeder en haar kind te bevorderen.

### Zwangerschap plannen

Hè? Moeten mensen al vóór de zwangerschap bezig zijn met de gezondheid van hun aanstaande kind? Het moet toch niet gekker worden! Inderdaad zijn risico's op gezondheidsproblemen



voor moeder en kind vaak al vóór de bevruchting aanwezig. Vooral de periode rond de bevruchting en de eerste maanden van de zwangerschap zijn van groot belang. In deze periode wordt de basis gelegd voor de aanleg van het gros van de organen van het kind. De meeste vrouwen weten echter pas dat ze zwanger zijn als die eerste weken voorbij zijn. Door risicofactoren op tijd vast te stellen en zo mogelijk weg te nemen, hebben toekomstige ouders een betere kans op een goedverlopende zwangerschap en een gezonde baby: hoe gezonder je aan een zwangerschap begint, des te beter! Het zou jammer zijn als ouders na de bevalling moeten constateren dat ze een aantal negatieve invloeden misschien hadden kunnen verminderen door al voor de bevruchting maatregelen te nemen. Zo vermindert het slikken van extra foliumzuur voor de zwangerschap de kans dat het kind wordt

geboren met een open ruggetje (spina bifida).

Een voorwaarde voor preconceptiezorg is natuurlijk wel dat de zwangerschap wordt gepland. In Nederland is dit meestal wel het geval, sommigen denken dat dit zelfs het geval is bij driekwart

van de zwangerschappen. Omdat preconceptiezorg voor iedereen belangrijk kan zijn, moet deze gemakkelijk en laagdrempelig worden aangeboden. Voorlichting over preconceptiezorg kan bijvoorbeeld worden gegeven tijdens de biologieles op middelbare scholen en ROC's, in ouder- en kindcentra, buurthuizen, kerken en moskeeën en zelfs op een Tupperwareparty! Daarnaast geven verloskundigen, huisartsen, gynaecologen en klinisch genetici preconceptiezorg tijdens hun spreekuren.

---

## In Nederland is ongeveer driekwart van de zwangerschappen gepland

### Kinderwensspreekuren

Bijna alle aanstaande ouders hebben te maken met meer dan één factor die de uitkomst van hun zwangerschap ongunstig kan beïnvloeden. Bijvoorbeeld een chronische kwaal, een erfelijke aandoening in de familie, roken, alcoholgebruik of stress. Die kunnen een verhoogde kans op een miskraam geven of op een ziek, te klein of te vroeg geboren kind. Als de moeder niet helemaal gezond is, kan dat ook het ongeboren kind in de problemen brengen en omgekeerd, kan als tijdens de zwangerschap of de bevalling het kind in de problemen raakt, dat ook de gezondheid van de moeder bedreigen.

In vergelijking met de landen om ons heen, kampt Nederland met een relatief hoge babysterfte rond de geboorte, al is de sterfte nog steeds heel laag. Er wordt daarom hard gewerkt om de uitkomsten van zwangerschappen en geboorten te verbeteren. Resultaten van wetenschappelijke studies laten zien dat ook risicofactoren die al voor de bevruchting aanwezig zijn, een ongunstige invloed kunnen hebben. Daarom worden uitdrukkelijk ook de voorlichting en de zorg vóór de conceptie betrokken bij het verbeteren van de zwangerschapszorg in Nederland. Dat heeft onder meer geleid tot het opzetten van speciale preconceptie spreekuren, ook wel kinderwensspreekuren genoemd. Daar komen onderwerpen als erfelijke factoren, leefstijl, medische voorgeschiedenis en eventuele eerdere zwangerschappen aan bod.

### Volendamse ziekte

Tijdens kinderwensspreekuren wordt ingegaan op genetische risicofactoren op grond van de ziektegeschiedenis in de familie, de afkomst en familiale verwantschap van de aanstaande ouders. Want ook die beïnvloeden de kans op een kind met een erfelijke aandoening. Zo komt erfelijke bloedarmoede (zoals sikkelziekte en thalassemie) vaker voor bij mensen uit het Middellandse Zeegebied, Afrika, de



**Wie een gezonde baby wil, kan het best al bij het plannen van de zwangerschap nadenken over mogelijke risicofactoren.**

Antillen, Suriname, het Midden-Oosten en zuidoost Azië of bij mensen met ouders en grootouders uit die regio's. Taaislijmziekte (cystische fibrose) komt vaker voor bij mensen van Europese afkomst, de erfelijke stofwisselingsziekte van Tay-Sachs vaker bij Joodse mensen en een bepaalde ernstige hersenaandoening (de Volendamse ziekte) vaker bij mensen uit Volendam. Het is vooral bij paren met een dergelijke achtergrond verstandig om voor de conceptie te weten of zij drager van zo'n erfelijke aandoening zijn en wat de kansen zijn dat zij de aandoening doorgeven aan één of meer van hun kinderen. Preconceptiezorg kan ouders helpen om, als het gaat om de voorplanting, keuzen te maken die het beste bij hen passen.

Men moet zich echter wel realiseren dat de bijdrage van genetische screening op dragerschap bij het terugdringen van de problemen rond zwangerschap en geboorte relatief is. Een veel grotere invloed heeft het selecteren en bereiken van risicogroepen in bijvoorbeeld achterstandswijken, waar de babysterfte soms drie keer zo hoog is als elders in Nederland. Vooral sociale factoren zoals geweld,

armoede, drugs, tienerzwangerschappen en seksueel overdraagbare aandoeningen spelen daar een rol. Dat is echter geen reden om geen aandacht te besteden aan erfelijke aandoeningen.

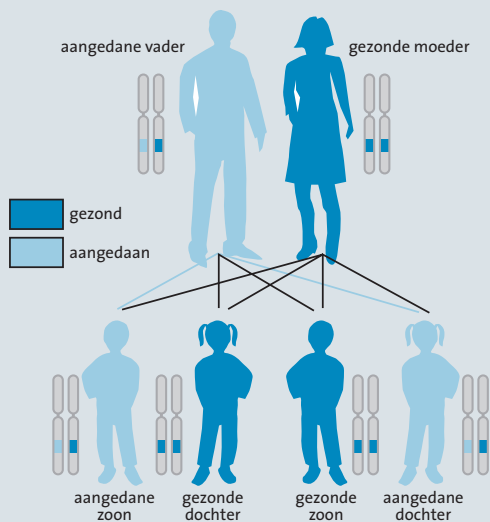
### **Beide ouders drager**

Er zijn meer dan 1100 recessief erfelijke aandoeningen bekend. Voorbeelden van zo'n ziekte zijn de stofwisselingsziekten PKU (fenylnketonurie) en MCAD en zoals eerder genoemd: de erfelijke bloedarmoeden thalassemie en sikkelcelziekte, en taaislijmziekte. Als beide ouders drager zijn van dezelfde ziekte hebben ze een grotere kans (25 procent) op het krijgen van een ziek kind (zie box op pagina 30). Ziekten waarbij *beide* ouders drager van de zelfde ziekte moeten zijn om de ziekte te kunnen doorgeven aan hun kind, heten autosomaal recessieve aandoeningen. Kinderen met een autosomaal recessieve aandoening worden meestal geboren in een familie waar nooit eerder een kind met deze aandoening werd geboren. In Nederland zijn bij ongeveer 1 op de 100 paren beide ouders drager van dezelfde recessieve aandoening, vaak zonder dat ze het zelf weten. Dragerschap geeft in de meeste gevallen geen gezondheidsklachten. Een kind met deze aandoening komt dan ook veelal volkomen onverwacht.

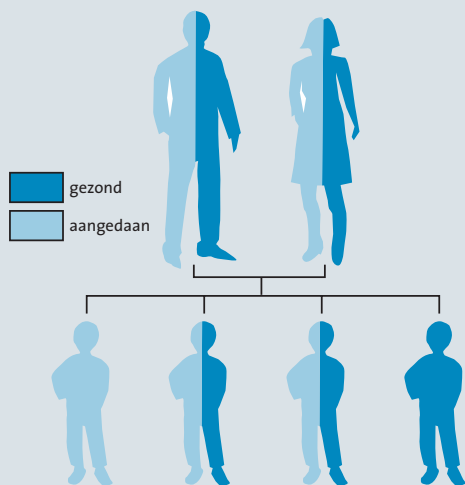
Ook bloedverwantschap (consanguïniteit) tussen (huwelijks)partners kan problemen geven voor het toekomstige kind. Die verwantschap ontstaat doordat de partners door afstamming van een of meer gemeenschappelijke voorouders met elkaar zijn verbonden. Meestal gaat het om een huwelijk tussen neef, nicht, achterneef of achternicht. In Nederland heeft elk ouderpaar, ook als ze niet verwant zijn en er geen belaste familiegeschiedenis is, een kans van 2 tot 3 procent op een kind met een erfelijke of aangeboren aandoening. Voor kinderen van een volle neef en nicht is de kans op een erfelijke aandoening groter, namelijk 4 tot 5 procent. In de meeste gevallen is het kind gezond, maar het

## Begrippen

### Autosomaal dominante overerving



### Autosomaal recessieve aandoeningen



Gezonde kinderen zijn lichtblauw, aangedane donkerblauw. In het onderste plaatje zijn de half licht- en donkerblauwe figuren niet ziek, maar dragers van de ziekte.

Een **risicofactor** is een persoonlijke eigenschap die zorgt dat iemand een grotere kans heeft op een bepaalde ziekte of uitkomst (bijvoorbeeld van de zwangerschap). Er zijn vele risicofactoren. Gedrag kan ook een risicofactor zijn. Roken bijvoorbeeld, is een risicofactor voor het krijgen van een te licht kindje. Risicofactoren bepalen in welke risicocategorie iemand ingedeeld kan worden (laag of hoog). Die risicocategorie bepaalt welke maatregelen er kunnen worden genomen om de kans op een negatief effect te verkleinen. Sommige maatregelen zijn voor iedereen van belang, zoals het tijdig slikken van foliumzuur tijdens de zwangerschap, dat het risico op neurale buis defecten (bijvoorbeeld een open ruggetje) vermindert. **Autosomaal recessieve aandoeningen** zijn aandoeningen of ziekten die alleen bij een kind voorkomen als beide ouders drager zijn van dezelfde ziekte. De ouders zelf

zijn echter niet ziek. De ziekte komt alleen tot uiting als het kind van elk van de ouders het afwijkende gen krijgt. Als beide ouders drager zijn van dezelfde autosomaal recessieve ziekte heeft het kind 25 procent kans om de twee afwijkende genen van zijn ouders te krijgen en dus ziek te zijn. Daarbij maakt het niet uit of het een jongetje of meisje is. Maar het kind heeft ook 75 procent kans om niet ziek te zijn en daarbij 50 procent kans om zelf drager te zijn. Bij **autosomaal dominante overerving** is de foute helft van een genenpaar sterker dan de goede. Als een kind van een van de ouders het 'foute' gen erft krijgt het de ziekte, maar niet als het het goede gen krijgt. Heeft een van de ouders een autosomaal dominante ziekte, dan heeft het kind 50 procent kans de mutatie – en dus de ziekte te krijgen. Er zijn ook mutaties die niet op de autosomen liggen, maar op de geslachtschromosomen

(X en Y) – **seks gekoppelde overerving**. Dan hangt het ervan af of het kind een jongetje of een meisje is hoe groot diens kans is dat deze de ziekte van de ouders krijgt. Liggt de aandoening op het X-chromosoom – waarvan jongetjes er maar één hebben – en is de vader aangedaan, dan worden de dochters altijd drager en hebben de zoontjes niets. Is de moeder drager (terwijl de vader niets heeft) dan hebben de zonen 50 procent kans om ziek te zijn en de dochters 50 procent kans om drager te zijn (ze worden niet ziek). Een voorbeeld van zo'n aandoening is kleurenblindheid. **Mitochondriale overerving** geschiedt via mitochondriën, de energiecentrales in cellen. Deze bevatten een beetje DNA – het mtDNA (zie ook pagina 82). Alleen de moeder geeft mitochondriaal DNA door aan het nageslacht. Mutaties in het mtDNA kunnen leiden tot stoornissen in de energieproductie.

SUZE JANS

risico op een ongezond kind is wel twee keer zo groot geworden. Hoe nauwer familieleden verwant zijn, hoe groter de kans is op een erfelijke aandoening. Wetenschappers denken dat iedereen drager is van tenminste drie erfelijke ziekten. Ouders hebben een kans op een ziek kind als ze toevallig allebei drager zijn van dezelfde ziekte. Bij ouders die verwant zijn, is de kans echter wat groter.

### Risico accepteren of adopteren

Als uit de familiale voorgeschiedenis van een stel – of ze al dan niet een bloedverwantschap hebben – een verhoogd risico op een erfelijke aandoening blijkt, kan de verloskundige of arts het koppel doorsturen naar een klinisch-genetisch centrum voor begeleiding en eventuele verdere diagnostiek. De klinisch geneticus daar zal dan de reproductieve keuzemogelijkheden (de mogelijkheden die (aanstaande) ouders hebben om te kiezen wat zij doen met de kennis dat zij beiden een erfelijke ziekte bij zich dragen) uitgebreid bespreken. Opties daarvoor zijn: het risico accepteren, niet zelf kinderen krijgen, maar ze adopteren, besluiten om geen kinderen te krijgen of een andere

(huwelijks)partner kiezen. Ouders kunnen ook kiezen voor pre-implantatiediagnostiek (PGD), waarbij het embryo in het laboratorium wordt gecontroleerd voor het in de baarmoeder wordt geplaatst (zie box op pagina 37) of voor

prenatale diagnostiek (PND) tijdens de zwangerschap, waarbij de foetus in de baarmoeder wordt getest via vruchtwaterpunctie of vlokkentest en de zwangerschap, indien gewenst, kan worden afgebroken. Zo mogelijk zal de klinisch geneticus het koppel verwijzen zodat een behandeling,

zoals PGD en PND, in gang gezet kan worden.

### Taboe

Er is in Nederland discussie over hoe en wanneer dragerschapstests moeten worden aangeboden. Omdat sommige aandoeningen vaker voorkomen bij mensen van een bepaalde afkomst, zouden deze tests kunnen worden aangeboden op basis van etnische afkomst of op basis van verwantschap. Op bloedverwantschap rust in Nederland een taboe omdat deze wordt geassocieerd met incest en gedwongen huwelijken. In veel landen is het echter al millennia lang heel gewoon om met een familielid te trouwen. Stellen met een migrantenachtergrond uit deze landen vinden het soms lastig om hierover te praten met hun huisarts of verloskundige. En zorgverleners vinden het lastig om etniciteit correct te identificeren. Wat doe je bijvoorbeeld met een echtpaar van gemengde afkomst? Hoe ver in de voorgeschiedenis moet je terug kijken: als de overgrootmoeder van de vrouw uit Suriname komt, heeft zij dan nog steeds een verhoogd risico op erfelijke bloedarmoede? Bovendien voelen zorgverleners zich soms ongemakkelijk om de etniciteit van hun patiënten op te schrijven: je weet immers nooit wat er met deze informatie gebeurt. In de Tweede Wereldoorlog heeft bijvoorbeeld de registratie van etniciteit en religie de deportatie van duizenden mensen mogelijk gemaakt. Zelfs ervaren zorgverleners als huisartsen en verloskundigen vinden het aanbieden van een dragerschapstest op basis van de etnische achtergrond van de ouders ingewikkeld en lastig.

Het aan alle toekomstige ouders aanbieden van een dragerschapsscreening vóór de conceptie zou uitkomst kunnen bieden omdat dit soort ethische belemmeringen daardoor wegvalt. Het heeft daarnaast het voordeel dat ook paren zonder een bekend verhoogd risico de mogelijkheid krijgen na te gaan of ze een grotere kans lopen op een ziek kind. Dat biedt hen meer

---

Een oplossing voor niet-matchende genen van een koppel kan soms zijn: een andere partner zoeken



Huwelijken tussen volle neven en nichten, zelfs tussen halbroers en halfzussen komen veelvuldig voor in de geschiedenis. Hier de Bijbelse neef en nicht Jacob en Rachel.



(reproductieve) mogelijkheden om te kiezen wat zij met die kennis willen doen. Het blijkt dat zowel zorgverleners als (toekomstige) zwangere positief zijn over een algemeen aanbod voor dragerschapsscreening. Er zijn echter financiële barrières, omdat een dergelijk aanbod niet automatisch wordt vergoed door de ziektekostenverzekeringen. Als we streven naar een zo gelijkwaardig mogelijke gezondheidszorg voor iedereen, is het van belang dat deze barrières worden weggenomen. Minder kennis en weinig financiën veroorzaken ongelijkheid in de zorg. Migranten bijvoorbeeld, hebben dikwijls minder kennis van de mogelijkheden van de Nederlandse gezondheidszorg en last van een taalbarrière. Dat maakt ze vaak minder mondig en ze durven dit soort dingen niet zomaar te vragen. Een algemeen aanbod dat adequaat wordt vergoed voor iedereen voorkomt dit.

Natuurlijk behoort bij het aanbieden van een

dragerschapstest voor alle aanstaande ouders nog een aantal ethische discussies. Op welke erfelijke ziekten zou getest moeten worden en wie bepaalt dat? Welke – psychologische – nadelen kleven er aan het ondergaan van zo'n dragerschapstest, ook in relatie tot de rest van de familie? Ook moet worden voorkomen dat stellen zich gedwongen voelen om de test te ondergaan, want zij hebben ook het recht deze informatie niet te krijgen. Daarnaast is het belangrijk dat ze in alle rust hun keuze kunnen maken, het gaat hier immers om heel persoonlijke beslissingen.

*Suze Jans is als verloskundige en onderzoeker werkzaam bij de KNOV. Dit artikel is mede gebaseerd op haar proefschrift: S.M.P. Jans, Screening for anaemia and haemoglobinopathy before and during pregnancy, Nijmegen: 2012.*



## In de zwangerschap: meten is niet altijd weten

■ ANTINA DE JONG

Het testen van de ongeboren vrucht op afwijkingen vindt in Nederland en de rest van de westerse wereld al decennia lang plaats. Deze tests worden doorgaans aangeboden in het kader van een prenataal screeningsprogramma (voor de geboorte), waarbij zwangere vrouwen ongevraagd een aanbod krijgen om zich te laten testen. In het begin, vanaf halverwege de jaren '70 van de vorige eeuw, was het doel van deze prenatale screening om de geboorte van kinderen met een afwijking te voorkomen en werd die screening 'preventie' genoemd. Hierop was veel kritiek, omdat abortus dan een preventieve maatregel is en zwangere vrouwen zich mogelijk onder druk gezet voelen om abortus te laten plegen als hun aanstaande kind een aandoening blijkt te hebben. Vanaf eind jaren '80 werd het woord preventie steeds minder gebruikt en werd gesteld dat het doel van prenatale screening is om de 'reproductieve autonomie te faciliteren'. Pardon? Dat betekent dat zwangere vrouwen (en hun partners) de mogelijkheid krijgen informatie te vergaren over de gezondheid van hun kindje

Met behulp van echoscopie kan onder meer de nekplooi van de ongeboren vrucht worden gemeten (bruine plek). Indien deze groter is dan een bepaalde drempelwaarde, kan dat een aanwijzing zijn voor erfelijke afwijkingen, zoals het syndroom van Down.

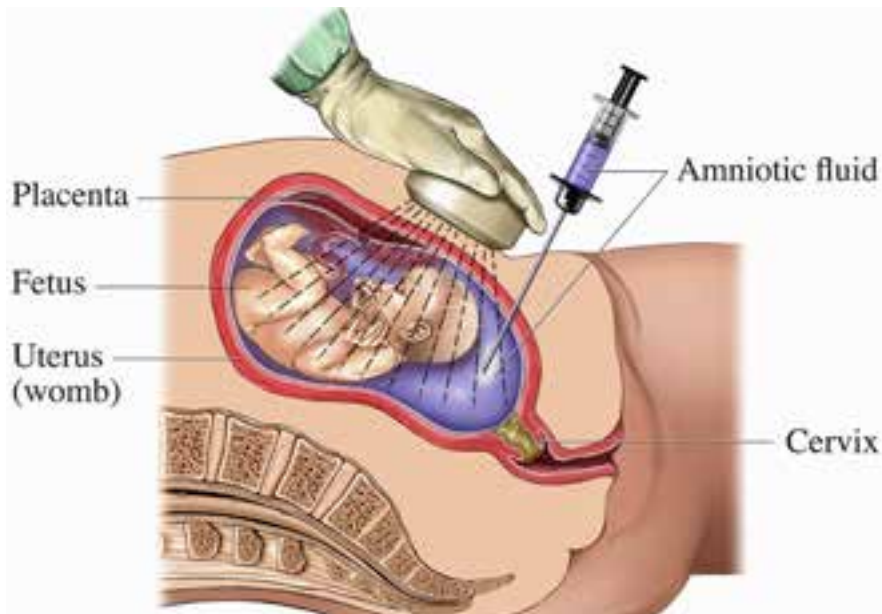


in wording. Op grond van die informatie kunnen ze dan besluiten de zwangerschap uit te dragen of af te breken – 'selectieve abortus' genaamd. Een voorbeeld van deze screening is het testen op het syndroom van Down.

### Syndroom van Down

Een baby kan in de baarmoeder worden getest op de aanwezigheid van het syndroom van Down door middel van een vruchtwaterpunctie. Vruchtwater bevat genetisch materiaal van de groeiende vrucht, en dat kan worden onderzocht. Daarbij wordt met een grote naald foetaal materiaal uit de buik van de zwangere vrouw gehaald. De vlokcentest (*chorionic villus sampling*) vindt plaats bij een zwangerschapsduur van 10 tot 14 weken en geschiedt op basis van enkele uit de placenta weggenomen cellen. Deze chorionvlokken hebben dezelfde erfelijke samenstelling als de foetus. Bij de vruchtwaterpunctie (*amniocentesis*) vanaf 15 weken zwangerschap, wordt vruchtwater vergaard waarin ook foetale cellen zweven. Beide tests zijn invasieve technieken en daardoor loopt de zwangere vrouw een klein risico op een miskraam (0,3 tot 0,5 procent). Zie de figuur op pagina 34.

Deze tests worden daarom alleen uitgevoerd bij zwangere vrouwen met een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een afwijking (een kans van meer dan 1 op 200). Dat risico wordt bepaald aan de hand van de leeftijd van de moeder en de resultaten van de combinatietest. Bij die combinatietest wordt bloedserum van de zwangere vrouw onderzocht en de nekplooi bij de foetus gemeten met behulp van een echo. Als op basis van deze test het risico verhoogd is, kan worden besloten tot het uitvoeren van een vruchtwaterpunctie of vlokcentest. Het foetale materiaal dat tijdens deze test wordt afgenomen, wordt van oudsher met de microscoop onderzocht en alle chromosomen worden zo gerangschikt dat gemakkelijk valt te zien of er te veel of te weinig chromosomen zijn en of ze



**Vruchtwaterpunctie.** Met behulp van echografie wordt vastgesteld hoe de baby (*fetus*) ligt in de baarmoeder (*uterus*). De arts steekt een naald door de wand van de buik en de baarmoeder, en zuigt wat vruchtwater (*amniotic fluid*) op. De cellen daarin, die afkomstig zijn van de baby, worden vervolgens geanalyseerd.

een stukje missen of teveel hebben. Deze karyotypering (zie figuur op pagina 35) kan bijvoorbeeld aantonen dat er drie in plaats van twee chromosomen 21 zijn. Deze ‘trisomie 21’ is een van de meest voorkomende chromosomale afwijkingen en de oorzaak van het syndroom van Down. Inmiddels zijn er nieuwe technieken en tests ontwikkeld, die nu in het prenatale screeningsprogramma worden ingevoerd.

### Is meer weten per se beter?

De nieuwe tests geven meer informatie dan de traditionele karyotypering. Zo wordt steeds vaker een zogeheten *microarray* aangeboden aan zwangere vrouwen met een verhoogd risico op een kindje met chromosomale afwijkingen – meestal wanneer er afwijkingen op de echo van de foetus worden gevonden. Deze test doorzoekt het foetale genoom met een groter detail en een grotere gevoeligheid dan karyotypering. Zo komen veel meer klinisch relevante afwijkingen aan het licht. Meestal beschouwt men dit als een voordeel,

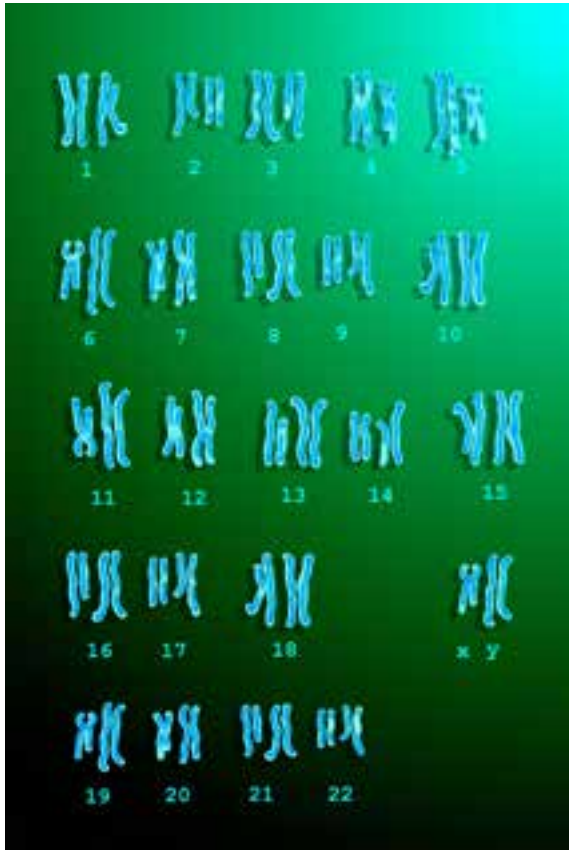
omdat artsen en ouders dan veel meer over de ongeboren vrucht te weten komen. Bijvoorbeeld ook over minder vaak voorkomende of mildere afwijkingen. Maar is meer weten in dit geval wel beter? Het betekent namelijk ook dat een scala aan diverse afwijkingen wordt gevonden, waarvan de gevolgen voor het kind uiteenlopen van zeer gering tot heel ernstig. Een microarray levert ook veel onduidelijke bevindingen op. Er wordt dan bijvoorbeeld wel een afwijking gevonden, maar vervolgens is het onbekend of deze zal leiden tot klinische verschijnselen of van welke aard die verschijnselen zullen zijn. Hetzelfde geldt voor nog bredere testtechnieken als *whole genome sequencing* (WGS) en bijbehorende *whole genome analysis* (WGA) (zie de box op pagina 12). Wil een zwangere vrouw dit soort informatie wel hebben, ook al is de kans op zulke ‘bijvangst’ (*incidental findings*) klein – rond één procent?

### Testfuijk

Een zwangere vrouw moet voor alle tests die bij haar worden uitgevoerd, waaronder de prenatale tests, vooraf uitgebreid worden geïnformeerd en haar toestemming geven (*informed consent*). Adequaat informeren lijkt bij voorbaat onmogelijk als de test zó veel aan het licht kan brengen dat vooraf niet alles valt te benoemen. Wordt dat wel geprobeerd, dan is de kans groot dat de zwangere en haar eventuele partner door de bomen het bos niet meer zien. Hoe kunnen zij dan nog weloverwogen beslissen over het wel of niet ondergaan van de test? Hetzelfde probleem doet zich voor bij de huidige 20-weeken echo: ook daar kunnen allerlei afwijkingen aan het licht komen. Het verkrijgen van een *informed consent* is echter wel nodig, omdat het doel van het prenataal testen immers is om de reproductieve autonomie van de zwangeren te bevorderen. Dit betekent dat zij ook moeten kunnen aangeven welke informatie ze wel en niet over hun baby willen hebben. Zonder zeg-

genschap daarover ontstaat het risico dat de vrouw in een 'testfuij' belandt: ze wordt geconfronteerd met bevindingen die ze liever niet had geweten en komt dan ongewild in de positie dat ze moet nadenken over het eventueel afbreken van haar zwangerschap.

Om dit te voorkomen is voorgesteld aan zwangere een meer globale instemming (*generic consent*) te vragen. Daarbij is de van te voren gegeven informatie over mogelijke testuitkomsten meer algemeen van karakter: generieke informatie over wat voor soort uitkomsten mogelijk zijn, gerubriceerd naar implicaties voor gezondheid en welzijn. Bijvoorbeeld: aandoeningen die wel of niet behan-



**Karyotypering is onderzoek van de chromosomen op zichtbare afwijkingen, zoals verdubbeling van een chromosoom of het ontbreken van een stuk chromosoom. Mensen hebben 22 paar autosomen en 2 geslachtschromosomen (X en Y). Hier de chromosomen van een man, waarbij zowel een X- als een Y-chromosoom zichtbaar is. Vrouwen hebben 2 X-chromosomen en geen Y-chromosoom.**

delbaar zijn, vroeger of later in het leven optreden, invaliderend of goed mee te leven zijn, wel of niet van belang zijn voor voortplantingsbeslissingen. De vraag is uiteraard of dit voldoende is om een zwangere vrouw in staat te stellen tot een weloverwogen keuze en haar recht op niet-weten te waarborgen. Een ander voorstel is de microarrays zo te maken dat deze geen informatie opleveren met onduidelijke gevolgen of marginale en minder ernstige effecten.

Een ander aspect van (genoom)brede prenatale tests is dat deze niet alleen relevante informatie over de foetus opleveren, maar ook over de aanstaande ouders en hun bloedverwanten. Het gaat immers om genetische informatie. Hoe moet daarmee worden omgegaan? Ook leveren brede tests niet alleen informatie over aangeboren afwijkingen, maar ook over ziekten die pas later in het leven zullen optreden (de *late-onset* aandoeningen). Daardoor wordt het kind al bij de geboorte met deze kennis belast en is zijn recht op niet-weten bij voorbaat geschonden. Daarom is het nodig goed na te denken welke informatie we wel en niet boven tafel willen halen met prenatale tests.

### **Niet invasieve tests**

In het voorgaande is uitgegaan van diagnostische tests op invasief verkregen materiaal, zoals met de vruchtwaterpunctie en de vlokkentest. Deze technieken brengen een klein risico op een miskraam met zich mee. Er is recent een veilig alternatief ontwikkeld in de vorm van een niet-invasieve prenatale test (NIPT). Deze techniek maakt gebruik van foetale DNA-deeltjes die circuleren in het bloed van de zwangere vrouw. Door analyse van dit DNA is het mogelijk te bepalen of de vrucht een sterk verhoogde kans op bepaalde aandoeningen heeft. NIPT is gemakkelijk, want er is alleen wat bloed van de moeder voor nodig, en hij is veilig omdat er geen extra risico op een miskraam is. NIPT kan al vroeg in de zwangerschap worden gedaan – vanaf

6 tot 7 weken zwangerschap voor het geslacht van het kind en vanaf 9 weken voor bijvoorbeeld trisomieën. Begin 2014 kan NIPT de kans op nog slechts enkele afwijkingen (redelijk) betrouwbaar vaststellen en is nog steeds een invasieve test nodig om de uitslag te bevestigen. In Nederland wordt de NIPT op proef gedaan bij een bepaalde groep zwangere vrouwen. Veel vrouwen willen niet wachten op invoering, omdat ze gerustgesteld willen worden en daarbij niet het risico op een miskraam via de invasieve methode willen lopen. Daarom laten ze in het buitenland, op eigen kosten, de NIPT doen. Naar verwachting zal over niet al te lange tijd de techniek een breed scala aan afwijkingen (genoombreed) kunnen testen zonder de noodzaak van een aanvullende invasieve test.

### Sociale druk

Sommigen vrezen dat door de gunstige eigenschappen van NIPT (gemakkelijk, veilig, vroeg) zwangere vrouwen te gemakkelijk en achteloos zullen kiezen voor een prenatale test. Baat het niet, dan schaadt het niet, zullen ze misschien denken. Dat is echter te eenvoudig gedacht. De test kan immers informatie over de gezondheid van de ongeboren vrucht verschaffen, die het noodzakelijk maakt na te denken over het al dan niet afbreken van de zwangerschap. Wie zo'n test doet, moet zich daarvan bewust zijn. Het zou niet goed zijn als het niet-invasief prenataal testen op foetale afwijkingen 'gewoon' wordt – routine. Daarvoor zijn de mogelijke gevolgen ervan te ingrijpend. Wel of niet een NIPT laten doen moet een weloverwogen, autonome keuze van de zwangere en haar partner zijn.

Verder denken sommigen dat NIPT zal leiden tot trivialisering van zowel het testen als van selectieve abortus. Omdat de test, die voor de zwangere niet veel voorstelt, heel vroeg in de zwangerschap kan worden gedaan, kan een eventuele abortus ook betrekkelijk vroeg plaatsvinden. Zullen vrouwen

niet geneigd zijn om dan sneller over te gaan tot selectieve abortus? Want een abortus rond de 9 weken is van een andere orde dan een abortus na

bijvoorbeeld 20 weken – als de 20-weeken echo een afwijking heeft laten zien. Als vrouwen een vroege abortus gemakkelijker blijken te aanvaarden, zullen ze daar dan ook gemakkelijker voor kiezen als er een afwijking gevonden wordt die eigenlijk helemaal niet zo ernstig is? Dat is

niet per se het geval, omdat deze vrouwen meestal gewenst zwanger zijn en echt niet zomaar tot abortus zullen besluiten. Maar sommigen experts vrezen het ontstaan van sociale druk om een zo gezond mogelijk kind te krijgen. Je kunt met NIPT immers vanaf 9 weken al weten of er iets mis is en het excuus om geen test te doen – het risico op een

## Door de ontwikkeling van de NIPT-test ontstaat een nieuwe ethische discussie rond aangeboren afwijkingen en selectieve abortus

**Met behulp van een echografie van de ongeboren vrucht, na zo weken, kunnen mogelijke afwijkingen worden vastgesteld.**





## Embryo-selectie in het lab

In Nederland kunnen koppels die een verhoogd risico hebben op het krijgen van een kind met een ernstige erfelijke aandoening gebruik maken van pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Stel dat een man en een vrouw beiden drager zijn van taaislijmziekte (cystische fibrose, CF), dan hebben zij bij elke zwangerschap 25 procent kans op een

kind met CF. Om te voorkomen dat zij een ziek kind krijgen, kunnen zij kiezen zwanger te worden via PGD. Dan komt de zwangerschap tot stand door middel van kunstmatige bevruchting – vormen van reageerbuisbevruchting (IVF en ICSI). Na de bevruchting, die dus buiten de baarmoeder plaats vindt, wordt één cel afgenomen bij de embryo's die op dat

moment drie dagen oud zijn. Deze cellen worden in het laboratorium onderzocht op de aanwezigheid van in dit geval de aanleg voor CF. Op basis hiervan wordt op de vierde of de vijfde dag na de bevruchting besloten welke embryo's in aanmerking komen voor plaatsing in de baarmoeder. Dat zijn natuurlijk alleen embryo's zonder aanleg voor CF.

Alleen in het Maastricht Universitair Medisch Centrum mogen PGD-behandelingen plaats vinden. In de UMCs Utrecht en Groningen mag men wel IVF verrichten en embryo's in de baarmoeder plaatsen, maar het screenen van de embryo's geschiedt in Maastricht.

SUZE JANS

miskraam – geldt niet meer. Het is belangrijk om goed in de gaten te houden of dit soort ongewenste effecten daadwerkelijk zullen optreden als NIPT wordt ingevoerd.

### Beperkte testopties

Er komen dus steeds meer prenatale testtechnieken. Als alleen nog maar een NIPT nodig is om een ongeboren kind te onderzoeken op eventuele afwijkingen, dan roept dit de vraag op wie eigenlijk beslist waarop getest mag worden? Is dat de zwangere vrouw zelf, is dat de arts of hebben de politiek en samenleving daar ook iets over te zeggen? Gezien het formele doel van het prenataal testen – het faciliteren van reproductieve autonomie – lijkt het voor de hand te liggen de zwangere vrouw zelf te laten beslissen. Er zijn echter goede redenen om die reikwijdte toch te beperken, nu het gaat om een ongevraagd testaanbod dat met publiek geld wordt betaald. De aanbieder van prenatale tests is er medeverantwoordelijk voor dat vrouwen een weloverwogen keuze (kunnen) maken om zich

wel of niet te laten testen. Dit kan betekenen dat de testopties om redenen van begrijpelijkheid beperkt moeten worden. Dat selectieve abortus een mogelijk gevolg is van het testen, kan ervoor pleiten om de tests te beperken tot aandoeningen die algemeen als ernstig worden beschouwd. Tot slot moet rekening worden gehouden met het recht op niet-weten van het (mogelijk) toekomstige kind. Dit alles leidt tot de conclusie dat de zwangere vrouw (en haar partner) moeten kunnen bepalen waarop zij hun foetus laten testen, maar dat de testopties wel beperkt zijn omwille van andere belangen en afwegingen.

*Antina de Jong is ethicus en jurist, en stafmedewerker bij de Onderwijsraad. Dit artikel is mede gebaseerd op haar proefschrift: A. de Jong, Prenatal screening à la carte? Ethical reflection on the scope of testing foetal anomalies, Maastricht 2013.*



## Rond de geboorte: prikken voor de toekomst

■ RACHÈL VAN HELLEMONT

De overheid draagt op basis van de Grondwet een bijzondere verantwoordelijkheid voor de gezondheid van haar burgers. Voor elke menselijke levensfase biedt zij diverse vormen van screening aan, waarmee ziekten vroegtijdig kunnen worden opgespoord. Dit soort preventief medisch onderzoek geschiedt meestal in het kader van het Nationaal Programma Bevolkingsonderzoek (zie pagina 24). Zo ook de neonatale screening voor pasgeboren baby's – de hielprik. In de eerste week na de geboorte kunnen alle ouders hun kind laten deelnemen aan dit bevolkingsonderzoek naar de mogelijke aanwezigheid van behandelbare zeldzame ziekten. Deelname is niet verplicht, maar overheid en uitvoerende organisaties raden het wel sterk aan.

Met een prikje in de hiel verzamelt een medewerker van de jeugdgezondheidszorg of de verloskundige wat bloed van de pasgeborene op een

kaartje, het hielprikkaartje. Dit kaartje gaat per post naar één van de vijf screeningslaboratoria in Nederland. Die onderzoekt het bloed op 17 verschillende aandoeningen. Alleen de test voor taaislijmziekte (cystische fibrose) geschiedt

op basis van DNA, de overige tests meten bepaalde eiwitten, enzymen of stofwisselingsproducten in het bloed. Voor alle geteste aandoeningen geldt dat vroegtijdige behandeling, al dan niet gericht op genezing van de ziekte, duidelijke voordelen heeft voor de pasgeborene. Dit betekent dat door

vroeg opsporing ervan ernstige schade aan de lichamelijke en geestelijke ontwikkeling van het kind wordt voorkomen of beperkt. Tijdens de hielprikscreening kan ook door DNA-onderzoek aan het licht komen dat de pasgeborene drager is van mutaties in de genen voor cystische fibrose of sikkelcelziekte. Hier worden ze niet ziek van, wel betekent het dat een van de ouders ook drager is, net als sommige andere familieleden. Als ouders geen behoefte hebben aan deze informatie kunnen ze dit aangeven bij de hulpverlener die het kind komt prikken.

### **Te verwachten gezondheidswinst**

Elk jaar doen ongeveer 180.000 pasgeborenen mee. 1 op de 625 van de gescreende baby's blijkt positief te testen en een ziekte te hebben. De hielprikkaartjes worden vijf jaar bewaard. Eerst bij het regionale laboratorium en na een jaar bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). De kaartjes worden anoniem gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek. Als ouders dit niet willen, kunnen ze dat aangeven op het hielprikkaartje, dat dan na een jaar wordt vernietigd.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport beslist over een eventuele aanpassing van de landelijke hielprikscreening. Zoals het veranderen van testmethoden of het uitbreiden of verminderen van het aantal aandoeningen waarop wordt getest. Voor zij daarover een besluit neemt, wordt de te verwachten gezondheidswinst van bijvoorbeeld een uitbreiding van de hielprikscreening goed afgewogen tegen de risico's, de nadelen en de kosten daarvan. De minister wordt bij haar keuze geholpen door de Gezondheidsraad, die voor het beoordelen van screening een speciale toetsing ontwikkelde op basis van eerdere criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie. Belangrijke aspecten daarin zijn dat de informatie over de aanwezigheid van een ziekte of het risico daarop moet leiden tot zinvolle handelingsmogelijkheden.

---

In Nederland bestond heel lang overeenstemming om kinderen alleen te screenen op behandelbare ziekten



Met behulp van wat bloed uit de hiel van een pasgeboren baby wordt in Nederland getest op 17 erfelijke aandoeningen.

Voor zulke vervolgstappen moet voldoende ruimte zijn, de deelname aan grootschalige screeningprogramma's moet geheel vrijwillig zijn en de privacy moet zijn gewaarborgd. Tot slot dient de balans tussen voor- en nadelen duidelijk door te slaan naar voordelen voor de deelnemers.

### Principiële vraag

De neonatale screening geldt alleen voor aandoeningen waarmee gezondheidswinst valt te behalen. Daarbij wordt gekeken naar zowel directe gezondheidswinst voor het kind (indien direct behandeling mogelijk is) als indirecte gezondheidswinst (indien de screening leidt tot het sneller ontdekken van een aandoening of tot betere zorg). Indirecte gezondheidswinst ontstaat echter ook als de screening zinvolle informatie oplevert voor een eventuele volgende zwangerschap van het ouderpaar – wat juist belangrijk is bij niet-behandelbare aandoeningen.

In Nederland bestond heel lang overeenstemming om kinderen alleen te screenen op behandelbare ziekten. Dit principe is in de praktijk al een beetje verlaten sinds ouders dragerschapinformatie krijgen over hun kind (voor sikkelcelziekte en taaislijmziekte) en sinds taaislijmziekte is opgenomen in de hielprik. Taaislijmziekte (cystische fibrose), is een chronische ongeneeslijke erfelijke ziekte met een beperkte levensverwachting. De uitslag van een test naar het dragerschap van cystische fibrose geeft geen direct voordeel voor het kind, maar is wel nuttige informatie voor ouders die nog meer kinderen willen. De vraag is of het in dat geval niet beter is om zulke ouders een preconceptionele screening (zie hoofdstuk vanaf pagina 27) aan te bieden in plaats van kinderen ongeraagd op te zadelen met informatie over hun genetische opmaak. Daarnaast geldt de principiële vraag in hoeverre je het DNA van een kind mag onderzoeken voor het verkrijgen van informatie die voor



Sikkelcelanemie is een erfelijke aandoening waarbij de vorm van de rode bloedcellen verandert.

het kind geen directe gezondheidswinst oplevert, maar wel nuttig is voor bloedverwanten.

### Onbehandelbare aandoeningen

Ook is er al wat langer discussie over de vraag of ook onbehandelbare ziekten, zoals de ziekte van Duchenne, een plaats moeten krijgen in de hielprik screening. Voorstanders vinden dat dit kan, zolang het kind er geen nadeel van ondervindt. Het opnemen van meer onbehandelbare ziekten in de hielprik kan zinvol zijn als er maatregelen bestaan die het welzijn van kinderen met zulke aandoeningen zichtbaar verbeteren. Zo zou screening de weg naar het stellen van een diagnose kunnen verkorten, waardoor het kind sneller de juiste zorg of betere ondersteuning krijgt. Tegenstanders van het screenen op onbehandelbare aandoeningen vrezen dat de ouders en het kind 'een zorgeloze periode' wordt ontnomen als wordt getest op ziekten die zich pas later in de kinderleeftijd openbaren. Dit omdat ouders moeten leven met de wetenschap dat hun kind in de toekomst een ernstige ziekte krijgt en waarschijnlijk een kortere levensverwachting heeft. Dit kan bijvoorbeeld gevolgen hebben, voor de ouder-kind relatie, zoals de hechting tussen ouder en kind.

Het principe dat kinderen alleen gescreend mogen worden op ziekten waarvoor behandeling mogelijk is, is nog verder onder druk gekomen door de ontwikkelingen op het terrein van de genetica. Sommigen wetenschappers verwachten dat de nieuwe genoombrede screening (zie box op pagina 12) ook bij pasgeborenen toegepast gaat worden. Dat zal ertoe leiden dat ook aandoeningen worden opgespoord die zich pas in het latere (volwassen) leven voordoen. Genoombrede screening zal ook leiden tot 'voorspellende geneeskunde' omdat er informatie over iemands toekomstige kans op een bepaalde aandoening mee wordt vergaard. Het laatste hoofdstuk gaat in op de ethische en juridische dilemma's die deze screening met zich mee brengt.

## Farmacogenetica: pillen op maat

Nieuwe ontwikkelingen in de genetica en de snellere DNA-afleesmachines maken het mogelijk om de preventie en behandeling van ziekten af te stemmen op een afzonderlijk individu en diens specifieke genoom (*personalized medicine*). Nu al wordt de keuze van medicijnen soms mede bepaald aan de hand van iemands genetische opmaak. Dit wordt *farmacogenetica* genoemd. Farmacogenetica bekijkt welke genetische variaties bepalen dat sommige patiënten veel beter op een medicijn reageren dan andere en waarom sommigen wel last van bijwerkingen hebben en anderen juist niet. Een voorbeeld is het *genotyperen* van hiv-patiënten voordat zij het middel

abacavir krijgen voorgeschreven. Dit middel werkt goed, een klein percentage van deze patiënten echter krijgt er ernstige en mogelijk levensbedreigende bijwerkingen van. In 2002 werd ontdekt dat zo'n overreactie samenhangt met de aanwezigheid van de genvariatie HLA-B\*5701. Daarom is genetisch onderzoek op HLA-B\*5701 nu verplicht voordat patiënten abacavir krijgen voorgeschreven. Door de genetische invloed op de werking van een medicijn in kaart te brengen en daar rekening mee te houden, kan het soort medicijn en de dosering daarvan op iemands genetische constitutie worden afgestemd. Een echte pil op maat dus.

ANTINA DE JONG

### Rechten van het kind

Wat betreft het uitbreiden van de bestaande hielprik, bepaalt het internationale Verdrag inzake de rechten van het kind dat allereerst aan het belang van het kind moet worden gedacht. Dit verdrag moet bewerkstelligen dat kinderen veilig en in gezondheid kunnen opgroeien tot volwassenen die hun eigen leven kunnen inrichten en vorm geven. 'Het belang van het kind' is nauw verbonden met

het beginsel van zelfbeschikking. In de literatuur wordt aan zelfbeschikking verschillende betekenissen gegeven. Zelfbeschikking betekent bijvoorbeeld dat iemand zijn of haar leven kan leiden zonder dat een ander bepaalt hoe. En zelfbeschikking betekent ook de mogelijkheid om te leven naar je eigen wensen en voorkeuren.

Ouders oefenen het recht op zelfbeschikking uit voor hun kinderen, totdat deze dat zelf kunnen. Ze hebben dus de taak om de belangen van hun pasgeborene zo goed mogelijk te behartigen. Ouders nemen het besluit of hun pasgeborene wel of niet meedoet aan de neonatale screening. Daarmee maken ze voor hun kinderen onomkeerbare keuzen, die het recht op een 'open toekomst' en het recht op niet-weten kunnen frustreren. Ouders bepalen immers voor hun kind welke gezondheidsinformatie bekend wordt. Gezondheidsinformatie die je eenmaal hebt gehoord, kun je wel proberen terzijde te leggen of te verbergen, maar is deze uiteindelijk wel 'uitwisbaar'?

### **Beter wachten met uitbreiden**

Een eventuele aanpassing van de neonatale screening, waardoor ouders ook ziektevoorspellende informatie verkrijgen over hun pasgeborene baby, botst met het recht op zelfbeschikking van kinderen. Dat geldt ook voor informatie over onbehandelbare ziekten en over dragerschap. Bij onbehandelbare ziekten maakt het overigens wel verschil of zo'n ziekte zich op de kinderleeftijd openbaart of pas later in het leven. Het argument voor het screenen van pasgeborenen op onbehandelbare ziekten die zich al vroeg in het leven van het kind openbaren, is dat zowel de ouders als het kind optimaal begeleid kunnen worden. Een uitbreiding van de neonatale screening met ziektevoorspellende informatie en onbehandelbare ziekten en kennis over 'dragerschap' ontnemt kinderen de mogelijkheid om later in hun leven zelf te beslissen of zij informatie willen vergaren



over hun risico op bepaalde (erfelijke) ziekten. Zou daarom niet beter gewacht kunnen worden totdat kinderen zelf in staat zijn hierover te beslissen? Dat ligt anders indien het screenen duidelijke voordelen voor het kind oplevert. Maar kan die test niet beter uitgevoerd worden vóór de conceptie, zodat deze bijdraagt aan de, in een eerder hoofdstuk behandelde, reproductieve autonomie van de zwangere?

*Rachèl van Hellemond is docent en onderzoeker Ethiek en Recht, LUMC Leiden. Dit artikel is mede gebaseerd op haar nog te verschijnen proefschrift 'Genomics and the Law' en het artikel: R.E. van Hellemond, 'Neonatale screening in het licht van het Kinderrechtenverdrag', Tijdschrift voor Familie- en Jeugdrecht 2013, 152-154.*

**Ouders nemen beslissingen voor hun kinderen die vergaande gevolgen kunnen hebben, zoals het verzamelen van genetische informatie over ernstige aandoeningen later in het leven.**



## Klinische diagnostiek: de meetbare mens

■ TERRY VRIJENHOEK  
■ MIEKE VAN HAELEST

‘Toch fijn’, denkt John als hij de spreekkamer van zijn huisarts verlaat. Alzheimer of prostaatkanker zal hij waarschijnlijk niet krijgen, had de arts geconcludeerd na een DNA-test. Vernauwde kran slagaders, darmkanker en longkanker liggen wel op de loer. En met zijn verhoogde cholesterol en rookverslaving was dat wel even schrikken. Hij is net afgestudeerd en heeft zin om aan zijn nieuwe baan te beginnen. Daarvoor was een medische keuring noodzakelijk en toen kwam zijn verhoogde cholesterol aan het licht. ‘En nu ook nog dít’, was Johns eerste gedachte bij het zien van zijn genetische risico’s. ‘Had ik die DNA-test maar nooit gedaan.’ Gelukkig is de geneeskunde verder dan tien jaar geleden en krijgt John van zijn artsen een

op zijn genetisch profiel afgestemd behandelplan dat zijn cholesterolniveau verlaagt en daarmee het risico op vernauwde kran slagaders verkleint. Het plan behelst ook deelname aan een praatgroep voor mensen met een genetisch verhoogd risico op complicaties als gevolg van roken, die John van zijn rookverslaving zal afhelpen. ‘Toch fijn dat mijn genetisch profiel mij kan helpen bij een betere gezondheid’, concludeert hij uiteindelijk.

Deze hypothetische medische casus publiceerde geneticus Francis Collins in juli 1999 over hoe het er in 2010 aan toe zou gaan. Het was ruim anderhalf jaar voordat hij samen met Craig Venter de voltooiing van de kaart van het volledige menselijke genoom aankondigde. Die toekomstschets volgens Collins had dus al enkele jaren werkelijkheid moeten zijn. Maar nu, in 2014, is een behandelplan op basis van je persoonlijke DNA-profiel nog geen werkelijkheid. Wel kan men al een persoonlijk DNA-profiel laten maken – en duizenden mensen deden dat inmiddels. Dat kan omdat wel is voldaan

### Het zit in de familie

Bij ongeveer 5 procent van alle mensen met kanker is erfelijke aanleg de belangrijkste oorzaak. Erfelijkheidsonderzoek kan uitwijzen of in een familie zo’n vorm van kanker voorkomt. Op basis van een stamboom van de ziektegeschiedenis van de familie kan de klinisch geneticus schatten welke familieleden een verhoogd risico hebben. Daarvoor moeten soms medische gegevens

van familieleden worden opgevraagd. Hiervoor is uiteraard toestemming van de betrokkenen nodig. Bij ziekten waarvan bekend is welk gen erbij is betrokken, kan een DNA-test worden gedaan. Blijkt de persoon drager van een genmutatie, dan kunnen zijn of haar familieleden ook drager zijn van dat gen. De eerst onderzochte persoon in een familie heet de ‘index patiënt’

en krijgt het advies zijn familieleden in te lichten als een genmutatie is gevonden, zodat bloedverwanten ook DNA-onderzoek kunnen laten doen. Zo’n ‘familiebrief’ van de klinisch geneticus kan familieverbanden onder druk zetten. De index patiënt neemt eigenlijk een beslissing voor de hele familie en is de boodschapper van het slechte of goede nieuws. Maar wat als de familie-

banden niet goed zijn of onbekend zijn? Artsen mogen alleen in zeer uitzonderlijke gevallen de familie van de index patiënt direct benaderen. De index patiënt heeft het recht dat zijn medische gegevens geheim blijven, familieleden hebben het recht op niet-weten, maar hebben zij ook recht op weten?

**RACHÈL VAN HELLEMONDT**



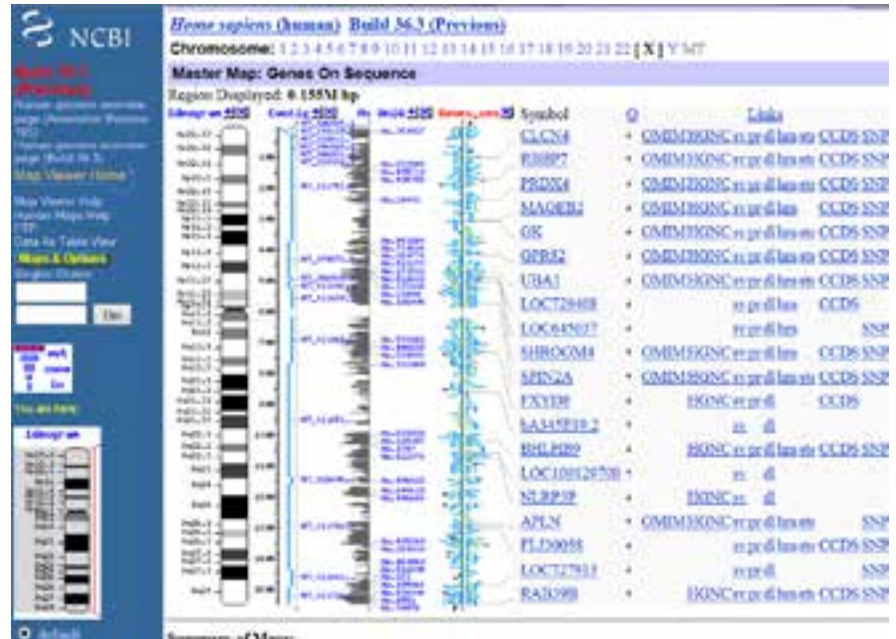
aan wat Collins de belangrijkste voorwaarde voor zijn toekomstscenario beschouwde: het snel en goedkoop kunnen aflezen van DNA.

### Genetisch diagnostisch traject

De belangrijkste medische toepassing van die moderne *next generation sequencing* omvat tot op heden echter nog geen voorspelling over het ontstaan van iemands ziekte of een persoonlijk gezondheidsadvies. De toepassing ervan is op dit moment veel beperkter van aard, namelijk voornamelijk alleen in de genetische diagnostiek. Daarbij gaat het om patiënten die bij de dokter komen met duidelijke klachten, waarvan wordt vermoed dat ze een erfelijke oorzaak hebben. De snelle genetische analysetechnieken worden dan ingezet voor het opsporen van de oorzaken van een afwijkend klinisch beeld, veroorzaakt door veranderingen in een enkel gen.

In Nederland is het niet mogelijk een diagnostische DNA-test te ondergaan zonder medische indicatie en alleen bepaalde artsen mogen zulk onderzoek aanvragen – dikwijls een klinisch geneticus of een kinderarts. Andere specialisten – zoals huisartsen, cardiologen en oncologen – verwijzen patiënten meestal naar een klinisch geneticus. Jaarlijks worden zo'n 80.000 patiënten verwezen naar een van de acht klinisch-genetische centra, die het genetisch diagnostisch onderzoek – de daadwerkelijke DNA-test – uitvoeren, in combinatie met erfelijkheidsadvisering. Die centra hebben drie kerntaken: erfelijkheidsadvisering, het uitvoeren van genetische diagnostiek en wetenschappelijk onderzoek.

Het traject van de genetische diagnose telt vier fasen. Na doorverwijzing begint de patiënt meestal in de spreekkamer van de klinisch geneticus die het gebruikelijke medisch onderzoek (vaststelling van de klinische kenmerken en familiegeschiedenis) verricht. Deze dokter geeft vervolgens een indicatie voor een erfelijkheidsonderzoek en



**Screenshot van de website van het National Center for Biotechnology Information. Een voorbeeld van het X-chromosoom en de genen die daarop zijn gevonden. Alle onderdelen zijn aan te klikken voor alle relevante informatie over deze betreffende plek op het chromosoom, inclusief de basenvolgorde van het DNA.**

informeert de patiënt en diens familie over de mogelijkheden en implicaties daarvan. Een DNA-test wordt vervolgens uitgevoerd om de klinische diagnose moleculair genetisch te bevestigen. De klinisch geneticus stelt uiteindelijk een definitieve diagnose op basis van de gevonden genetische varianten, de familiegeschiedenis van de patiënt en andere klinisch-genetische factoren en informeert de patiënt of de ouders, en adviseert hen over mogelijke vervolgstappen.

### Gedeeltelijke analyse

Sinds 2011 passen steeds meer klinisch-genetische centra de *next generation sequencing* toe voor het uitvoeren van de DNA-tests. In principe kan daarmee het totale genoom van een patiënt in één keer worden gelezen en geanalyseerd (de *whole-genome sequencing*). Dat is nog relatief duur en te tijdrovend om routinematig toe te passen. Bovendien is het dikwijls niet echt nodig, omdat klinisch genetici vaak wel weten in welke richting ze moe-

De uitslag van een DNA-test kan het best worden besproken met een deskundig arts, zoals een klinisch geneticus.



ten zoeken. Meestal volstaat daarom een analyse van slechts een deel van het DNA van de patiënt. Daarvoor zijn drie strategieën beschikbaar:

**Multi-gen diagnostische panels** combineren in feite in één test verschillende DNA-tests die vaak afzonderlijk worden uitgevoerd. Daarmee winnen de centra veel tijd en besparen ze aanzienlijk op de kosten. Het analyseren van de data en het toevoegen van nieuwe genen zijn echter bewerkelijk. In **thematische panels** wordt een groot aantal genen dat bij een bepaald ziektebeeld past, tegelijkertijd afgelezen. Deze aanpak is vooral nuttig voor de diagnose van genetisch sterk heterogene aandoeningen, wat wil zeggen dat de oorzaak ervan kan liggen in meerdere genen. Voorbeelden daarvan zijn erfelijke hart- en vaatziekten, aan het X-chromosoom gebonden verstandelijke handicaps en erfelijke doof- en blindheid. Bij **whole-exome sequencing** kan in één experiment het hele functionele deel van het genoom (het exoom)

geanalyseerd worden. Het exoom is het deel van het menselijke DNA dat cellen daadwerkelijk gebruiken voor het maken van eiwitten. Omdat het slechts één procent van het totale DNA beslaat, kan het gemakkelijker worden getest dan het hele genoom.

### Overzichtelijke lijst

De voortschrijdende introductie van de *next generation sequencing* in de diagnostiek brengt een aantal veranderingen met zich mee. Zo is, vanwege de enorme hoeveelheid gegevens die ermee gepaard gaan, de rol van bioinformatici cruciaal geworden. Zij doen bij het interpreteren van de data het voorwerk voor de laboratoriumspecialisten en de klinisch geneticus. Zij ontwikkelen de methodes en de software die de enorme berg ruwe gegevens die tevoorschijn komt uit het aflezen van het DNA van de patiënt, reduceren tot een overzichtelijke lijst van genetische varianten

die een interpretatie mogelijk maken. Daarnaast komen er steeds meer patiënten met een uitgebreider spectrum aan ziektebeelden in aanmerking voor een genetische diagnose. Niet alleen omdat NGS sneller is, vooral omdat het pakket aan ziektebeelden waarop getest kan worden zich sterk uitbreidt. Voorheen konden we alleen genetische diagnostiek aanbieden voor ziekten waarbij de oorzaak ligt in slechts één of een beperkt aantal

genen. Nu komen ook sterk genetisch heterogene aandoeningen – zoals verstandelijke handicaps, obesitas en erfelijke doof- en blindheid – in aanmerking.

NGS geeft ook te denken: de brede tests leveren bijvoorbeeld ook varianten

op die niet passen bij het ziektebeeld waarvoor het genetisch onderzoek in eerste instantie was aangevraagd. Deze zogenaamde ‘bijvangst’ kan echter wel consequenties hebben voor de gezondheid van de patiënt (denk bijvoorbeeld aan afwijkingen in borst- en darmkankergenen). Bij een dergelijke ‘bijvangst’ kan de patiënt geïnformeerd worden om vervolgens preventieve screeningsprogramma te ondergaan. Er kunnen echter ook varianten worden gevonden die een niet behandelbaar ziektebeeld kunnen veroorzaken (Alzheimer) of varianten waarvan de betekenis onduidelijk is (zie ook de hoofdstukken die beginnen op de pagina’s 19 en 33). Deze ‘bijvangst’ vormt het meest geuite bezwaar tegen toepassing van NGS in de zorg. Want zit de patiënt (en ook de arts) daarop te wachten? Een ‘pre-genetic test counseling’ gesprek waarin deze consequenties worden besproken is van essentieel belang voor zowel de patiënt als diens familie.

---

## Door NGS komen steeds ingewikkelder ziektebeelden in aanmerking voor screening

### DNA-test op eigen initiatief

Next generation sequencing maakt het ook mogelijk dat patiënten en niet-patiënten op eigen initiatief DNA-tests laten doen – vanwege de Wet op de bijzondere medische verrichtingen in Nederland kan dat vooralsnog alleen in het buitenland. Doordat de kosten dalen, is commerciële toepassing ten behoeve van consumenten bereikbaar geworden (zie box op pagina 50). Een aantal buitenlandse bedrijven biedt zulke *direct-to-consumer* tests aan. Dat kan er toe leiden dat mensen vervolgens met de uitslag naar hun huisarts stappen en uiteindelijk bij de klinisch geneticus terecht komen. Bijna de helft van de Europese klinisch-genetische centra is in 2013 benaderd voor adviezen over de uitslag van zo’n commercieel onderzoek. Veel klinisch genetici zouden de *direct-to-consumer* tests het liefst verbieden, sommigen zien echter wel in dat zo’n verbod geen oplossing is. Het is vooral belangrijk te bezien hoe zulke ontwikkelingen raken aan de bestaande klinisch-genetische zorg.

De toepassing van NGS in de diagnostiek heeft dus grote gevolgen voor de aard, het bereik, de betekenis, de beschikbaarheid en de bruikbaarheid van de genetische gegevens over ziekte en gezondheid. Daarbij is belangrijk dat die informatie op een juiste manier wordt uitgewisseld tussen alle betrokkenen in de diagnostische keten. En, niet in de laatste plaats, dat de patiënt goed geïnformeerd wordt over de betekenis van de resultaten van een NGS-test, niet alleen voor zichzelf maar ook voor familieleden. De rol van de klinisch geneticus is daarbij cruciaal.

*Mieke van Haelst en Terry Vrijenhoek, zijn klinisch geneticus resp. geneticus, Afdeling Medische Genetica, UMC Utrecht. Delen van deze tekst worden ook gepubliceerd in de publicatie ‘De Meetbare Mens’, Rathenau Instituut 2014.*

# Eerst dacht ik: had ik het maar niet g

■ MAARTEN EVENBLIJ

**H**ET WAS VOOR Jan (75) en zijn vrouw Ans (71) schrikken toen Jan op zijn 40ste moest stoppen met werken omdat hij steeds minder energie had vanwege een hartprobleem. En geen klein probleem: cardiomyopathie, waarbij de hartspier langzaam maar zeker zijn elasticiteit verliest en de pompfunctie vermindert. Niets anders aan te doen dan bètablokkers slikken, rustiger leven en je vooral niet druk maken. Zeven jaar, was de voorspelling, dan zou Jans hart het waarschijnlijk definitief opgeven. Het klopte precies, maar gelukkig kwam hij in aanmerking voor een harttransplantatie. Hij was toen 47. 'Nee, het was niet erfelijk, dacht de cardioloog. Maar toen mijn zus hartproblemen kreeg, begon hij te twifelen en toen later hetzelfde gebeurde met mijn broer, was een erfelijke hartziekte toch zeker. Ik kom uit een gezin met negen kinderen en toen zijn wij en onze kinderen allemaal onderzocht.' Het zou gaan om een dominante erfelijke aandoening die zich pas op latere leeftijd uit met een kans van 50 procent dat de aandoening aan een zoon of dochter wordt doorgegeven (een autosomaal dominante ziekte).

Een genetische test was toen, in 1996 nog niet mogelijk. De artsen moesten het doen met lichamelijk onderzoek en het meten van bepaalde bloedwaarden. Behalve de zieke broers en zus bleek geen van de anderen de aandoening te hebben, maar twee van de kinderen hadden wel aanleg voor hartfalen. 'Ons gesprek met de dokter was enorm zwaar', herinnert Ans zich. 'Onze kinderen zouden 50 procent kans hebben om de ziekte ook

te krijgen. Zij waren in de dertig en bezig met het stichten van een gezin en de opbouw van hun carrière. De broers en zus die de aandoening hadden, maakten zich zorgen om hun kinderen en eventuele kleinkinderen, wie haar niet had vreesde toch om drager van de ziekte te zijn.' Jan: 'De familie was heel gespannen, bij het minste of geringste rende men naar de cardioloog. Zelfs neven en nichten.' De klinisch geneticus van het ziekenhuis waar Jan onder behandeling was, vroeg of de familie mee wilde werken aan onderzoek om het gen voor deze ziekte op te sporen. Iedereen deed mee.'

Maar het onderzoek schoot niet op. Er kon steeds maar één gen tegelijkertijd worden bestudeerd. Tot het laboratorium in 2010 een veel sneller apparaat kreeg. Veertien jaar lang had Jan eens per jaar bij de onderzoeker aan de telefoon gehangen en moest hij zijn familie vertellen dat er geen vorderingen waren. Maar in de herfst van 2012 belde de onderzoeker zelf dat ze iets hadden gevonden. Jan: 'We waren er niet steeds mee bezig geweest, maar werden echt zenuwachtig toen het gen was gevonden. Hoe zouden we dat naar de familie brengen? Het werd een familiebijeenkomst van alle broers en zussen en de kinderen van hen die aangedaan waren, met enkele klinisch genetici. Dat was heftig, want toen kon men onze familie een genetische test aanbieden die het dragerschap aantoonde. Iedereen wilde het weten en zo'n test doen.'

Op 18 januari 2013 vielen de brieven met de uitslagen bij de diverse familieleden op de deurmat. De telefoon bij Ans en Jan stond een week lang



roodgloeiend. Van de negen broers en zussen waren er vier drager van het gen. Bij drie daarvan was dat te verwachten omdat ze ziekteverschijnselen hadden, voor de vierde was het nieuw. Ook waren vijf van de zes geteste kinderen drager van een ziekmakende verandering in het zogeheten TTN-gen. Voor enkelen was dat een verrassing, voor anderen minder, omdat ze inmiddels ziekteverschijnselen hadden. Ans: 'Het is een enorm zware periode geweest. De broers en zussen die het gen niet hadden, sprongen een gat in de lucht, net als hun kinderen. Maar de anderen zaten in de put. Niet zozeer vanwege henzelf, maar vooral vanwege hun kinderen en kleinkinderen. Toen onze oudste dochter vertelde dat zij drager was, waren we perplex. Van de jongste hadden we het wel verwacht omdat zij veel op mijn man lijkt. Maar de oudste...' Jan: 'Het is bijna niet te tillen. 2013 had een heel zwaar voorjaar.'


De vraag was natuurlijk hoe het met de kleinkinderen en neefjes en nichtjes stond. Van de vier geteste jongeren blijken er drie drager te zijn. Het is een zwaar gelag, vinden Jan en Ans, want anders dan een harttransplantatie valt er niets tegen de aandoening te doen, dan wat medicijnen en leefstijladviezen die de ziekte misschien wat remmen. Ans: 'Het is verschrikkelijk wanneer je beseft dat je misschien je kinderen overleeft. Dat is niet de bedoeling.' Hadden ze het, achteraf bezien, liever niet geweten? 'Omdat je toch weet dat het een erfelijke aandoening is, is niet-weten even erg als wel weten. Je zal altijd in onzekerheid blijven of je kinderen toch niet ook ziek zullen worden. Dat

wil je ze kost wat kost besparen', zegt Ans. 'Ik ben wel achterdochtiger geworden. Ik vertrouw het niet als mijn dochters er slecht uitzien en ik vrees dat ze teveel doen. Het is moeilijk je daar niet mee te bemoeien.' Jan: 'Toen ik het van onze dochters hoorde, dacht ik: had ik het maar niet gedaan. Nu denk ik: ze kunnen toch hun leven aanpassen en er rekening mee houden. En voor hun kinderen is er misschien wel genezing, of zijn er technieken waarmee ze kunnen voorkomen dat hun aandoening wordt doorgegeven.'

Ans: 'We mogen er van onze dochters met niemand over praten, het aan niemand vertellen. Ze zijn bang dat men het op hun werk te weten komt, want dat zou toch consequenties voor hun carrière hebben. Als we dat niet zouden beloven, wilden ze ons niet eens vertellen of ze wel of geen drager zijn.' Jan: 'Ik hoop dat mijn dochters bespaard blijft wat mij is overkomen en dat ze minder snel achteruit gaan. Ik had het voordeel dat ik zelf mijn tempo kon bepalen omdat je vroeger gemakkelijker in de WAO terecht kwam. Nu wordt van je verwacht dat je, bijvoorbeeld na een harttransplantatie, als het ook maar enigszins kan, weer aan het werk gaat.'

Op verzoek van de betrokkenen zijn hun namen gefingeerd.

*Maarten Evenblij is wetenschapsjournalist en eindredacteur van de cahiers van Biowetenschappen en Maatschappij.*



**Hartfalen kan worden veroorzaakt door een specifieke mutatie in een van de genen die zijn betrokken bij het functioneren van dwarsgestreepte spieren, zoals de hartspier.**

**Begonnen in de wetenschap zijn DNA-tests nu ook commercieel verkrijgbaar. Wie er de lol van inziet, moet vooral zijn DNA laten testen, voor serieus advies is echter de kliniek de aangewezen plek.**



# Voor kennis of voor fun?

**H**OEVEL DE medisch wetenschappelijke wereld net begint met het zien van verbanden tussen variaties in DNA en de aanwezigheid van ziekten en gebrek, bieden diverse bedrijven DNA-tests al aan op commerciële basis. Een wattenstaafje met wat wangslimj opsturen en binnen een paar weken staat je genetische doopceel op het beeldscherm. De meeste aandoeningen, zoals kanker, hart- en vaatziekten en dementie, zijn zeer complex. Ze zijn niet terug te voeren op één of enkele ‘foute’ genen. Er zijn zoveel genetische variaties in de gezonde bevolking dat het een heidens karwei is om patronen te herkennen van combinaties van genetische variaties die een relatie hebben met een bepaalde aandoening – als die patronen al te achterhalen zijn. Vooralsnog komen de uitkomsten niet veel verder dan een geringe verhoging of verlaging van de kans die aandoening te krijgen. Tenzij er een ernstig vermoeden van ziekte is, moet wie nu zijn DNA laat testen dat vooral doen om de wetenschap vooruit te helpen, of voor de fun.

## Wetenschap: ziekten ontrafelen in rap tempo

■ TERRY VRIJENHOEK

Op 26 juni 2000 stonden twee pioniers van het DNA-onderzoek op het bordes van het Witte Huis in Washington. Toenmalig president Bill Clinton van de Verenigde Staten ontving de wetenschappers Francis Collins en Craig Venter voor de presentatie van het Humane Genoom, een blauwdruk van het volledige DNA van de mens. Collins had in de jaren daarvoor het *Human Genome Sequencing Consortium* geleid, dat in dertien jaar het volledige humane genoom wist bloot te leggen. Venter was directeur van Celera Genomics, waarmee hij in 1998 was begonnen aan zijn eigen versie van het humane genoom. Beide concurrenten publiceerden hun eigen versies tegelijkertijd, ruim een half jaar na het presidentiële evenement, op 16 februari 2001.

### Talrijke genoomprojecten

Het was een wetenschappelijk hoogtepunt, dat Humane Genoom, en het wordt nog steeds gebruikt als referentie voor het gros van het genetische onderzoek dat wereldwijd wordt uitgevoerd.

Door snellere machines is het ontcijferen van het DNA van individuele personen niet langer een meerjarenproject, maar een kwestie van weken, zelfs dagen. DNA-ontdekker James Watson en Celera-directeur Craig Venter waren de eersten die hun eigen DNA konden inzien. Al snel volgden de eerste Aziaat en de eerste patiënten. Daarnaast richten verschillende (internationale) initiatieven zich op het in kaart brengen van de genetische variatie in verschillende bevolkingsgroepen. Zo zijn er het *1000 Genomes Project* dat het DNA van duizend individuen uit verschillende delen van de wereld in kaart brengt en het *Genoom van Nederland* dat op vergelijkbare wijze inzicht geeft in de genetische variatie binnen Nederland. De Engelsen pakken uit met *Genomics England* door de DNA-analyse van 100.000 Britten. Het meest opzienbarende

project van de afgelopen jaren is echter het *Personal Genome Project* van George Church en zijn collega's. Het project bij de universiteit van Harvard verzamelt sinds 2007 het DNA van 100.000 vrijwilligers, leest dat volledig af en publiceert de resultaten samen met de persoonlijke en medische gegevens, levensstijl en pasfoto op een voor publiek toegankelijke website. Church wil met het openbaar maken van zoveel mogelijk (genetische) informatie het begrip over de genetische achtergrond van menselijk eigenschappen, inclusief gezondheidskenmerken, versnellen.

### Op de helft

Weinig mensen realiseren zich hoe snel de kennis over de relatie tussen de genetica en ziekten voortschrijdt. Aanvankelijk bleek de technologie vooral

## Je genoom op je beeldscherm

'Welcome to you', luidt de slogan van het toonaangevende bedrijf 23andme dat sinds 2007 DNA-test van het genoom direct aan consumenten aanbiedt. Ook aan Nederlandse consumenten. Voor 99 dollar kun je online een testkit bestellen. Het bedrijf brengt ruim een miljoen markers over het hele genoom in kaart, en geeft informatie over ruim 250 ziekten en andere eigenschappen. Deze variëren van het risico op type 2 diabetes, hart- en vaatziekten en blaaskanker tot het

vermogen om de geur van asperges in urine te ruiken en het percentage Neanderthaler-DNA in het genoom. Eind 2013 greep de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) in. Het bedrijf mag sterk voorspellende tests voor erfelijke borstkanker en bepaalde farmacogenomische markers niet meer direct aan consumenten aanbieden, zonder begeleiding door een arts. Daarom heeft 23andme de online verkoop van ziekte-gerelateerde tests voorlopig even stilgelegd.



In Amerika zijn ook vaderschapstests vrij te koop bij de drogist.

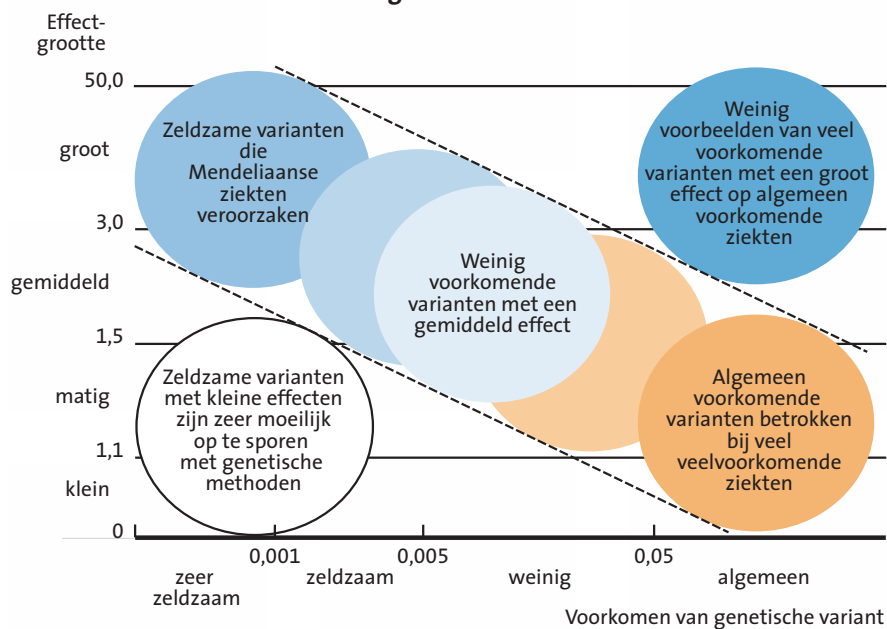
Het heeft wel gemeld dat al bijna 500.000 mensen zich hebben laten testen. Oprichtster Anne Wojcicki is getrouwd met Sergey Brin, mede-eigenaar van Google en een van de

rijkste mensen ter wereld. De verwachting is daarom dat 23andme zich niet zomaar uit het veld laat slaan.

ELINE BUNNIK



## Effect van genetische varianten



Bij ziekten die veel voorkomen, zijn vaak veel genen tegelijkertijd betrokken. De bijdrage van een kleine verandering in één zo'n gen heeft daarom maar een gering effect op het ontstaan en verloop van die ziekte. Die genetische bijdrage is daarom moeilijk op te sporen. Dit in tegenstelling tot zeer zeldzame ziekten, die vaak door een verandering in slechts één gen worden veroorzaakt.

waardevol voor het ontdekken van de genetische oorzaak van voornamelijk zeldzame – monogene – ziekten (dat wil zeggen, ziekten die voorkomen bij minder dan 1 op 2000 mensen). Daarvan kennen we er ongeveer 7.000. Vaak worden die veroorzaakt door een wezenlijke verandering in één of slechts enkele genen. In het achterhalen van de genetische achtergrond van deze zeldzame aandoeningen zijn onderzoekers in de afgelopen 25 jaar ongeveer op de helft: van zo'n 3.500 zeldzame ziekten is het oorzakelijke gen geïdentificeerd. Het is waarschijnlijk dat de genen voor de andere helft tegen het jaar 2020 zijn gevonden – wellicht zelfs eerder.

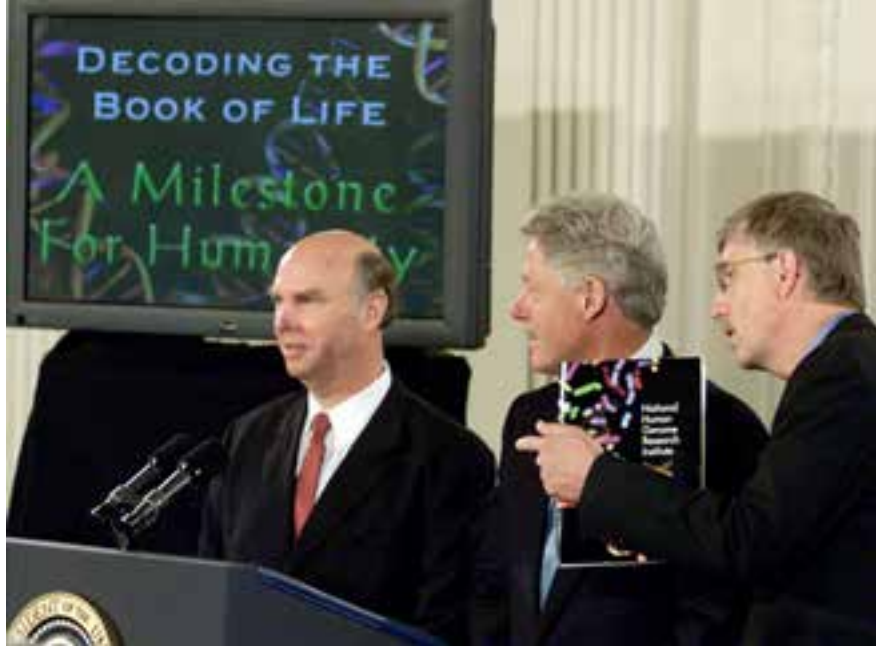
*Next generation sequencing* (zie het hoofdstuk vanaf pagina 14) heeft het genenspeuren in een stroomversnelling gebracht. Lag het gemiddelde van alle onderzoeksgroepen ter wereld het afgelopen decennium op zo'n 25 nieuwe ziektegenen per jaar; het afgelopen jaar hebben de groepen die toegang hadden tot *next generation sequencing* de genetische oorzaak van meer dan 140 ziektebeel-

den weten te vinden. Het gaat hierbij bij uitstek om zeldzame vormen van verstandelijke handicaps, erfelijke blindheid, cardiovasculaire aandoeningen, monogeen erfelijke hartziekten, erfelijke vormen van kanker en erfelijke neurologische ziekten. Inmiddels wordt de *next generation sequencing* op grote schaal toegepast in het merendeel van het medisch-genetisch onderzoek en ook in studies naar belangrijke en veelvoorkomende ziekten, zoals autisme, obesitas en andere vormen van kanker. Dat wil overigens niet zeggen dat we deze ziekten dan kunnen genezen. Wel zal de genetische kennis aanknopingspunten kunnen bieden voor een behandeling.

### Tanden stukbijten

En dan? Dan blijft er nog genoeg over. Vooral op het gebied van de 'grotere' ziekten, zoals hart- en vaatziekten, kanker en neurologische aandoeningen. Het ontstaan van dit soort ziekten is vaak complex. Het effect van de individuele genetische variatie op de ontwikkeling van zulke ziekten is aanzienlijk minder groot dan bij zeldzame aandoeningen (zie figuur op deze pagina). Er is hier geen een-op-een relatie tussen de verandering in één gen en de ontwikkeling van de ziekte. Bij veel van deze veel voorkomende aandoeningen zijn tientallen, misschien wel honderden verschillende genen betrokken. En waarschijnlijk zullen wetenschappers hun tanden nog decennia lang stuk bijten op het ontrafelen van het effect dat het samenspel van al die genetische variaties heeft op het ontstaan en de ontwikkeling van zulke ziekten.

Sinds de publicatie en latere updates van het referentiegenoom dat uit het Humane Genoomproject kwam, is er veel vooruitgang geboekt bij het identificeren van locaties in het DNA die zijn betrokken bij verschillende complexe aandoeningen. Dat is voornamelijk gebeurd via *genome-wide association studies* (zie ook pagina 55), waarbij grote groepen patiënten en gezonde individuen



Genoomonderzoekers Craig Venter (links) en Francis Collins (rechts) presenteren in aanwezigheid van de Amerikaanse president Bill Clinton de eerste resultaten van het humane genoom project op 26 juni 2000.

nauwkeurig werden vergeleken op de aanwezigheid van genetische verschillen. Daarmee zijn inmiddels veel genetische varianten die een rol spelen bij de ontwikkeling van ziekte geïdentificeerd. Het is echter dikwijls nog niet precies duidelijk wat de betekenis van die varianten is.

### Behandeling van patiënten met kanker

Bij het achterhalen van de moleculaire mechanismen achter de invloed van bepaalde genetische variaties zijn onderzoekers het verst bij de studies naar kanker. Veel genetisch onderzoek is gericht op het vinden van een behandeling die past bij het genetische profiel van de betreffende tumor.

Dit kan grote vooruitgang bieden, want helaas reageren de meeste kankerpatiënten niet op algemene therapieën – het lijkt erop dat het percentage patiënten dat niet of slechts beperkt reageert op een dergelijke behandeling wel 75 is. Het vinden van een meer toegespitste therapie is dan ook cruciaal. Daarbij speelt het genetische profiel van de tumor een centrale rol. Welke genetische veranderingen bepalen het gedrag van de tumorcellen – een ongecontroleerde deling en groei en het

## Liefde is geen toeval

Aantrekkingskracht tussen twee mensen is voor een groot deel gebaseerd op geur. Mensen die verliefd zijn, vinden vaak dat hun geliefde heerlijk ruikt. Dat heeft te maken met het immuunsysteem. Hoe minder de immuunsystemen van twee mensen op elkaar lijken, des te breder en sterker zou het afweersysteem van hun kinderen worden.

Lichaamsgeur zou een goede voorspeller van dat immuunsysteem zijn. Genen die betrokken zijn bij het HLA-(afweer)systeem bepalen de lichaamsgeur voor het grootste deel. Er zijn bedrijven die online match-making aanbieden op basis van DNA-tests ([genepartner.com](http://genepartner.com), [instantchemistry.com](http://instantchemistry.com)). Daarvoor brengen zij

verschillende genen van het HLA-systeem in kaart. Hoe meer de HLA-systemen van twee potentiële partners van elkaar verschillen, des te lekkerder vinden zij de ander ruiken en des te groter zou de kans op seksueel succes – vruchtbaar en gezond nageslacht – zijn. Online daten wordt *high-tech*. Verliefdheid hoeft geen toeval meer te

zijn. Ook afstand is geen probleem meer. Bij een goede match kunnen potentiële partners er best een vliegticket aan wagen: gegarandeerd een weekend *instant chemistry*. En dikke kans dat partners met een goede feromonale *match* een gelukkiger huwelijk, een beter seksleven, en meer en gezondere kinderen zullen hebben.

**ELINE BUNNIK**

## Duty to recontact

Juist omdat de genetica sterk in ontwikkeling is en morgen zaken worden gevonden of bekend worden die dat vandaag nog niet zijn, speelt bij genetisch onderzoek ook de vraag wat we moeten doen als er achteraf nieuwe bevindingen komen. Bijvoorbeeld dat er dankzij nieuwe kennis mutaties worden aangetroffen in eerder voor medisch onderzoek

afgestaan DNA. Stel dat na een gunstige uitkomst voor de patiënt later blijkt dat een van de gevonden mutaties toch een kans op een ernstige erfelijke aandoening geeft, mag de onderzoeker dan opnieuw contact opnemen? Of is de onderzoeker zelfs verplicht deze nieuwe kennis aan de patiënt mede te delen? Dat zijn lastige vragen omdat de

patiënt zowel een 'recht op weten' heeft (dus op alle uitkomsten van het onderzoek) als een 'recht op niet-weten' van alles wat hij niet wil weten (bijvoorbeeld een korte levensverwachting). Vragen of de patiënt een nieuwe bevinding wil horen, is eigenlijk al mededelen dat er iets is gevonden dat de eerdere gunstige uitslag teniet doet. Duidelijke tevoren

gemaakte afspraken hierover bieden uitkomst. Zijn die er niet dan moet de arts zich afvragen of zijn controle en mededeling mogelijk 'een leven redden' of ernstig nadeel voorkomen (doordat tijdig met therapie kan worden begonnen). Deze wetenschap kan verplichten, maar het zal vaak een dilemma blijven.

**JAAP SIJMONS**

vermogen om uit te zaaien? En hoe komt het dat de tumorcellen op den duur ongevoelig worden voor het gebruikte geneesmiddel (bijvoorbeeld doordat er pompjes aanstaan die het medicijn weer naar buiten pompen)? In onderzoekscentra, zoals het Center for Personalized Cancer Treatment van de gezamenlijke Nederlandse kankercentra, proberen onderzoekers patiënten te selecteren op basis van hun genetische profiel en hen een daarop aangepaste behandeling te geven.

In mindere mate is ook het genetische profiel van de patiënt zelf – naast dat van de tumor – belangrijk voor een tumorbehandeling op maat. Dat kan de artsen informatie geven over hoe een beoogd middel zich in het lichaam van de patiënt gedraagt en over bijwerkingen: zijn sommige weefsels van de patiënt gevoeliger voor het medicijn dan gebruikelijk, breekt diens lever het middel sneller af dan gemiddeld, lopen zijn nieren een groter risico op schade, is de patiënt gevoeliger voor misselijkheid? Ook voor sommige vormen van kanker, waarbij een hoog risico ontstaat door

een verandering in een enkel gen (zoals in de borstkankergenen BRCA-1 en -2) kan screening van de genen inzicht geven in het risico van een patiënt en de beste vorm van therapie.

Door het toegenomen gebruik van DNA-tests in het medisch-wetenschappelijk onderzoek is ook de hoeveelheid data sterk toegenomen. Het opslaan en verwerken van die enorme berg heeft al flink wat hoofdbrekens gekost en geleid tot de eerste initiatieven voor het coördineren van de opslag ervan en de benodigde rekencapaciteit. De belangrijkste uitdaging wat betreft de steeds verder uitdijende hoeveelheid DNA-gegevens is echter het duiden van de genetische variatie: de interpretatie van hun effect. Daarvoor is niet alleen veel rekencapaciteit nodig, bovenal meer expertise, en mogelijkheden voor een effectieve nationale en internationale uitwisseling van de data.

*Terry Vrijenhoek is geneticus bij het UMC Utrecht.*

## Consumenten: ziekte op bestelling?

■ ELINE BUNNIK

In genetisch opzicht verschillen mensen maar weinig van elkaar: minder dan 1 procent. Toch zijn er miljoenen verschillen te vinden als we het DNA van de een vergelijken met dat van de ander. Die verschillen bepalen voor een deel hoe we eruit zien, hoe we spreken, eten en bewegen, hoe we denken, liefhebben en stemmen, en hoe we gezond blijven en ziek worden. Die variaties maken ons uniek. Dankzij de ontwikkeling van nieuwe genomotechnologieën, wordt het steeds eenvoudiger en goedkoper om genetische verschillen in kaart te brengen – honderdduizenden tegelijk. Commerciële bedrijven hebben deze technologische kans aangegrepen en zijn begonnen met het aanbieden van genoomtests. Zulke tests voorspellen de kans op allerlei ziekten en andere zogenoemde fenotypische eigenschappen, zoals oogkleur, sproeten of kaalheid. Vaak bepalen zulke tests ook het dragerschap van recessieve aandoeningen en voorspellen ze de individuele respons op geneesmiddelen. De tests zijn bedoeld voor gezonde consumenten: mensen die geïnteresseerd zijn in de genetica, in technologie, in erfelijke eigenschappen. Kortom, mensen die van alles willen weten over hun DNA. Mensen – misschien wel – zoals jijzelf.

De meeste van die screeningsbedrijven hebben hun kantoor en hun laboratorium in de Verenigde Staten, maar leveren aan consumenten over de hele wereld. Hun genoomtests kun je online bestellen, en kosten meestal tussen de 100 en 400 dollar. Je ontvangt daarvoor een testkit thuis, per post. Je vangt wat speeksel op in een buisje of neemt met een wattenstaafje een beetje wangslimvlies weg. Dat stuur je per post naar het laboratorium. Binnen een paar weken ontvang je de uitslagen van

## Leefstijl- advies- bureau

In Maastricht testen genetici een methode voor het geven van gepersonaliseerde leefstijladviezen. Hoogleraar Maurice Zeegers en zijn postdoc Anke Wesselius willen in 2015 een systeem presenteren dat mensen kan helpen hun specifieke kans op bijvoorbeeld hart- en vaatziekten te vermindern. Ze willen ervan af dat de dokter zegt wat je moet doen en mensen zelf keuzen laten maken, zoals in een leefstijladvies. Als voorbeeld geven ze iemand die, aldus een genetest, 40 procent kans op osteoporose heeft en met bepaalde aanpassingen van leefstijl – zoals gewichtdragende oefeningen – dat risico naar 20 procent kan terugdringen. De onderzoekers denken hun dienst voor 250 euro te kunnen aanbieden.

Ze hebben eerst hun eigen genetische profiel onderzocht en blijken allebei een verhoogde kans te hebben op hart-ritmestoornissen en ze moeten beiden uitkijken met zout. De hoogleraar bakt nu zijn eigen brood met kaliumzout in plaats van natriumzout. Het leefstijladvies richt zich op preventie en hoeft daarom niet door een arts gegeven te worden. De Maastrichtse onderzoekers gebruiken een statistische samenvatting van alle wetenschappelijke literatuur over een specifiek onderwerp, bijvoorbeeld over het effect van roken op longkanker. Deze gegevens vormen in combinatie met het specifieke genetische profiel en het gedrag van een patiënt een goed beeld van de kans, dat iemand die ziekte ontwikkelt.

MAARTEN EVENBLIJ

de genoomtest op een persoonlijke webpagina. Bij sommige bedrijven heb je een handtekening van je (huis)arts nodig om een test te kunnen bestellen, en word je aangeraden de resultaten met je (huis)arts te bespreken. Sommige bedrijven hebben zelf 'experts' in huis die de resultaten telefonisch met je



bespreken, vaak tegen betaling. Andere bedrijven leveren de testkit en de resultaten rechtstreeks aan consumenten. Online en met geregeld updates, naarmate er meer over de relatie van genen en aandoeningen bekend wordt.

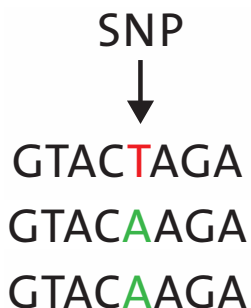
### Snips

Dat is een groot verschil met vroeger, toen genetische tests alleen beschikbaar waren via klinisch genetici in gespecialiseerde medische centra. Bovendien moest je ziek zijn, had de arts een vermoeden dat je leed aan een erfelijke afwijking, of was er een erfelijke aandoening in je familie ontdekt. Anders kwam je niet in aanmerking voor een genetische test. Bij zo'n klinisch-genetische test werd vaak alleen gekeken naar één gen of naar hoogstens een paar genen, waarvan bekend is dat ze zijn betrokken bij het ziektebeeld. Het duurde vaak heel lang voordat de uitslagen bekend werden.

De DNA-tests die sinds een jaar of tien door commerciële bedrijven worden aangeboden, nemen in korte tijd het hele genoom onder de loep. De meeste bedrijven doen geen bepaling van het hele genoom (alle drie miljard basenparen), want dat is nog te duur. Ze gebruiken zogeheten microarray-technologieën, die snel ongeveer een miljoen single nucleotide polymorphisms (SNPs) in kaart brengen (zie box op pagina 12). SNPs zijn anders dan de zogenaamde (punt)mutaties omdat ze veel vaker voorkomen: in minimaal 5 procent van de bevolking. Mutaties zijn veel zeldzamer en kunnen de oorzaak zijn van een erfelijke (monogene) ziekte, zoals de ziekte van Huntington, erfelijke spierziekten of erfelijke kankersyndromen. Dat ligt anders bij SNPs.

### Heel kleine effecten

SNPs zijn betrokken bij het ontstaan van complexe of multifactoriële ziekten, zoals hart- en vaatziekten, auto-immuunziekten en psychiatrische



Single nucleotide polymorphisms (SNPs) zijn kleine veranderingen in een stukje DNA die goed geconserveerd zijn. In dit geval hebben de meeste mensen een A in het getoonde stukje DNA, maar een enkeling een T. Die verandering is, zo blijkt uit epidemiologisch onderzoek, geassocieerd met bijvoorbeeld een hoger risico op een bepaalde aandoening.

---

Een verhoogde kans op een hartziekte kan de volgende maand weer verlaagd zijn, doordat er nieuwe inzichten over de DNA-test zijn

aandoeningen. Deze ziekten worden veroorzaakt door een ingewikkeld samenspel van genetische en niet-genetische factoren, zoals leefstijl en andere omgevingsfactoren (bijvoorbeeld toxische stoffen in de werkomgeving). De effecten van SNPs op ziekten (of andere complexe eigenschappen) worden onderzocht in *genome wide association studies* (GWAS). Daarbij worden duizenden genomen van mensen met een bepaalde (complexe) ziekte vergeleken met gezonde mensen (de controlegroep). Als een bepaalde SNP vaker voorkomt bij zieke mensen dan bij gezonde mensen, is die SNP geassocieerd met de ziekte. Vaak zijn die associaties vrij zwak. Een SNP verlaagt of verhoogt het ziekterisico bijvoorbeeld met 20 tot 25 procent. Stel dat het gemiddelde risico in de bevolking op een hartinfarct in de loop van het gehele leven 15 procent bedraagt. Mensen met een SNP die dat risico met 20 procent verhoogt (1,2 maal), hebben niet 15 maar 18 procent kans op een hartinfarct. Bij een zeldzamer ziekte zoals multiple sclerose (MS) gaat het risico met een zelfde type SNP van 0,7 naar 0,8 procent. Dat zijn heel kleine verschillen.

Daarom gebruiken de bedrijven ook niet één SNP, maar een aantal SNPs om iemands ziekterisico's te voorspellen. Meestal zijn immers tiental-

len of zelfs honderden SNPs geassocieerd met een bepaalde ziekte. Maar niet alle associaties tussen SNPs en ziekten zijn (nu al) bekend. Bovendien zijn er nog de leefstijl- en omgevingsfactoren, die ook (behoorlijk) bijdragen aan het ontstaan van ziek-

ten. Ook is er nog weinig bekend over de manier waarop SNPs elkaar mogelijk beïnvloeden. Daarom geeft een genometest die is gebaseerd op slechts

(een paar) SNPs vaak een onvolledig beeld voor complexe ziekten. De voorspellende waarde van zo'n test is dan ook meestal laag. Ook houdt deze test geen rekening met specifieke kenmerken in bepaalde bevolkingsgroepen, zoals mensen die afkomstig zijn uit Afrika en Azië doordat er nog veel te weinig Afrikanen en Aziaten onderzocht zijn om betrouwbare voorspellingen te doen. De (klinische) betekenis van de risicoschatting, dus voor de dagelijkse praktijk, is eigenlijk volkomen onduidelijk. Deze kansen veranderen ook geregeld op basis van nieuwe kennis. Dat kan er toe leiden dat iemand de ene maand te horen krijgt dat hij een verhoogde kans op een hartziekte heeft terwijl hij de volgende maand hoort dat deze kans is verlaagd.

### Lekker blijven roken

Dat kan gevaren met zich meebrengen. Zeker als DNA-tests direct aan consumenten worden aangeboden en er geen artsen of andere professionals betrokken zijn bij het interpreteren van de testresultaten. Mensen begrijpen de resultaten wellicht verkeerd. Ze denken misschien: 'Help! Ik heb een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Inderdaad, net als mijn opa. Straks ga ik ook dood als ik 51 ben. Ik moet nu naar de dokter om cholesterol- en bloeddrukverlagende middelen te krijgen', terwijl dat risico niet noemenswaardig is verhoogd. Zeker niet bij iemand die verder gezond leeft en niet te zwaar is. Iemand die zo'n testuitslag kreeg, kan gaan vragen om vervolgonderzoek of medicatie, en maakt zich ernstig zorgen, terwijl dat absoluut niet nodig is. Andersom kunnen mensen misschien denken: Oh, mijn kans op longkanker is verlaagd met 25 procent ten opzichte van het gemiddelde. Dat is mooi. Dan kan ik voorlopig lekker door blijven roken.' Of: 'Mijn kans op borstkanker is 30 procent lager dan bij de meeste vrouwen. Dan ga ik niet meer naar die vervelende borstkankerscreening! Ik heb

hem toch niet nodig.' Op deze manier kan een onterechte geruststelling tot gezondheidsschade leiden. Verkeerd begrepen testresultaten kunnen een hoop onrust veroorzaken, leiden tot hogere kosten van de gezondheidszorg door onnodig vervolgonderzoek en behandeling die niet (echt) nodig is (overbehandeling), maar kunnen ook iemands gezondheid negatief beïnvloeden. Dat is natuurlijk niet de bedoeling.

### Commerciële tests verbieden?

Er zijn nog meer nadelen en risico's van zulke consumententests te bedenken. Hoe zit het bijvoorbeeld met de betrouwbaarheid van de gegevens? Zullen bedrijven de informatie doorverkopen aan andere belanghebbende partijen? Wat als je genetische informatie uitlekt en een verzekeraar of werkgever deze in handen krijgt? Veel mensen zijn bang voor discriminatie en stigmatisering op basis van genetische gegevens. Bovendien zegt genetische informatie niet alleen iets over iemand zelf, maar ook over diens ouders, broers en zussen. Moet je hen niet om toestemming vragen als je zo'n test

**Borstkankeronderzoek is geen aangenaam onderzoek. Blijft een vrouw daaraan meedoen als een DNA-test uitwijst dat ze minder dan gemiddeld kans heeft op borstkanker?**



wilt doen? En trouwens: weet jij zelf wel waar je aan begint? Misschien is het helemaal niet leuk om je eigen Achilleshiel te weten te komen. Zeker niet als het gaat om een ziekte die niet te voorkomen of te genezen is. Ben je daar wel op voorbereid? Moet dat bedrijf jou niet van tevoren goed informeren, zodat je weet waartegen je 'ja' zegt?

Genoomtests hebben talloze ethische discussies losgemaakt onder onderzoekers, artsen en beleidsmakers. Over uiteenlopende zaken als de kwaliteit en de klinische betekenis van testresultaten, over de noodzaak van genetische counseling voorafgaand aan een test en hulp bij het betekenis geven aan de resultaten, over de risico's en over gevolgen van genoomtests voor consumenten en hun familieleden, en over in hoeverre iemand zelf kan bepalen om zo'n test te doen. In veel landen hebben overheden of beroepsverenigingen ingegrepen: ze hebben bedrijven aangespoord (of geboden) om artsen te betrekken bij het testproces. In Frankrijk, Duitsland, Zwitserland en Portugal is *direct-to-consumer* verkoop van DNA-tests zelfs verboden.

### Online communities

De vraag is of artsen wel voldoende van genetica, genomics en nieuwe genoomtechnologieën weten. De innovaties op dit terrein zijn zo snel gegaan, dat (huis)artsen de nieuwste ontwikkelingen vaak niet hebben kunnen bijhouden. Als mensen met een uitdraai van een commerciële genoomtest bij hun huisarts komen, kijkt deze hen misschien wel vragend aan. Consumenten proberen daarom zelf hun krachten te bundelen om hun genetische resultaten te interpreteren. Zo kun je je ruwe data (een miljoen SNPs bijvoorbeeld, of je hele genoom-sequentie) kopen bij een bedrijf en er vervolgens zelf mee aan de slag gaan. Via blogs en online communities wordt kennis gedeeld, worden ervaringen uitgewisseld en worden hulpmiddelen aangeboden voor de

## Je genoom op Facebook

Op YouTube vind je ego-filmpjes van mensen die genoomtests bestellen bij commerciële bedrijven. Als je bijvoorbeeld zoekt op '23andme', dan kom je ze vanzelf tegen. Je vindt er filmpjes van mensen die de testkit openmaken en de inhoud presenteren, maar ook (minder appetijtelijke) *spitting* filmpjes, waarin ze laten zien hoe ze over hun wangen wrijven en hun speekselmonster in een buisje opvangen. En er zijn filmpjes van mensen die hun testresultaten voor het eerst inzien, online. Sommigen delen genetische testresultaten via Facebook. Anderen posten hun hele genoom online ([www.genomesunzipped.org](http://www.genomesunzipped.org)). Wat bezielt mensen hun genetische testresultaten online te publiceren of te bespreken? Misschien een nieuwe vorm van aan-

dacht trekken: genetisch exhibitionisme. Of misschien is het onderdeel van wat de *participatory turn* wordt genoemd in gezondheidszorg. Op PatientsLikeMe.com bevindt zich een online forum waar meer dan 220.000 mensen ervaringen met betrekking tot hun ziekten uitwisselen en data delen, waarmee het bedrijf ook onderzoek doet. Op deze manier proberen bedrijven en consumenten of patiënten in toenemende mate invloed te krijgen op de manier waarop de gezondheidszorg en het medisch-wetenschappelijk onderzoek te werk gaan. Genoomonderzoek is fascinerend, en mensen delen hun enthousiasme graag met anderen. Maar je genoom op Facebook zetten... Misschien toch niet zo'n goed idee.

ELINE BUNNIK

interpretatie van genoomdata. Eén van de toonaangevende bedrijven heeft een *social network* functie ([www.23andme.com](http://www.23andme.com)), waarmee je (verre) familieleden kunt traceren en informatie kunt delen over (het omgaan met) bepaalde aandoeningen of genetische varianten. Maar is het wel

Artsen weten vaak onvoldoende van de nieuwste ontwikkelingen op het terrein van genomics om hun patiënten adequaat te kunnen begeleiden.



verstandig om je genetische informatie online te zetten? Overigens is juist dit bedrijf, 23andme, eind 2013 teruggefloten door de Amerikaanse overheid en mag het tot nader orde geen nieuwe aanvragen accepteren voor tests op ziekterisico's en andere aan de gezondheid gerelateerde zaken.

De voorwaarden waarop het bedrijf weer nieuwe aanvragen mag accepteren zijn nog niet precies duidelijk, maar zullen waarschijnlijk ook verband houden met het verzorgen van verplichte persoonlijke klinisch-genetische counseling bij de testuitslagen.

## Hele landen in kaart

Voor veel IJslandse genetica betekenen de buisjes met DNA die ze uit hun vriezers toveren meer dan onderzoeksmateriaal alleen. De buisjes kunnen namelijk wel eens het DNA bevatten van hun vader, moeder, broer of zus, of zelfs van henzelf. In 1998 maakte de IJslandse regering een geruchtma-

kende deal met biotech-bedrijf deCODE genetics: gratis nieuwe medicijnen voor alle IJslanders in ruil voor 12 jaar lang toegang tot de nationale database met alle medische dossiers. En het recht om het DNA van de IJslanders op te slaan en te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek. Het eerste

nationale DNA-aflees project was geboren. deCODE is inmiddels failliet (onder meer doordat het IJslandse hoogge-rechtshof de wet die tot de nationale databank leidde afschoot), maar er zijn wel andere initiatieven gestart om DNA aflezen in te zetten onder het mom van 'nationale

gezondheid'. Op de Faroer eilanden beoogt het FarGen project het gehele DNA van alle inwoners af te lezen en samen met medisch dossiers te gebruiken voor gezondheidsdoeleinden. In China is men inmiddels gestart met het Million Human Genomes Project.

**TERRY VRIJENHOEK**



## Recht op eigen genetische informatie

Ondanks alle weerstand en ethische haken en ogen, hebben commerciële genoomtests zich snel verspreid over westerse landen. De verwachting is dat het volledig in kaart brengen van het genoom op korte termijn zo betaalbaar wordt, dat het commercieel sequencen financieel rendeert. De vraag is of overheden de direct-to-consumer sequencing zullen toestaan. Als je alle drie miljard basenparen van het genoom in handen hebt, kun je veel meer voorspellende informatie te weten komen dan via de huidige SNP-techniek. Ook over de aanwezigheid van zeldzame, monogene aandoeningen. Via het beeldscherm geconfronteerd worden met zulke ingrijpende informatie, is misschien geen goed idee. Overheden zullen er dan ook de voorkeur aan geven om dergelijke informatie aan mensen aan te bieden via de bestaande, gespecialiseerde kanalen binnen de reguliere gezondheidszorg. Daar is de kwaliteit gegarandeerd en is de juiste begeleiding aanwezig. Daar kunnen professionals helpen om de genetische testresultaten in hun context te plaatsen en samen met de patiënt een behandelplan op te stellen, indien nodig.

Het is – in elk geval met de huidige Nederlandse

---

## Bestaat er zoiets als het recht op je eigen genetische informatie?

wetgeving – onwaarschijnlijk dat klinisch-genetische centra het in kaart brengen van het genoom zullen aanbieden aan gezonde mensen die louter geïnteresseerd zijn in hun eigen genetische informatie. Dus zonder een erfelijke aandoening (in de familie). Die mensen kunnen nu nog terecht bij commerciële bedrijven, maar als deze allemaal

## Biobanken

Om al het genetische onderzoek mogelijk te maken, zijn onderzoekers en overheden wereldwijd begonnen met het opzetten van zogenaamde biobanken met bloed en weefsel. In Nederland bestaan daarvan drie typen: de **biobanken nader gebruik** bevatten bloed en weefsel dat bewaard en verzameld is van mensen die dit hebben laten afnemen voor bijvoorbeeld bloedbeeldbepalingen; de **populatiebiobanken** bewaren bloed en weefsel van gezonde mensen die dat speciaal voor wetenschappelijk onderzoek hebben afgestaan; en de

**klinische biobanken** hebben materiaal opgenomen van patiënten, die lijden aan een bepaalde ziekte. Voorbeelden van populatiebiobanken zijn LifeLines en het Nederlands Tweelingen Register. Opname in een klinische biobank gebeurt op basis van *informed consent*. Onderzoekers krijgen alleen onder zeer strikte voorwaarden toegang tot het materiaal uit een biobank, waarbij zorgvuldig rekening gehouden wordt met de privacy van de deelnemers aan de biobanken en de bestaande regelgeving.

**TERRY VRIJENHOEK**

worden verboden, wordt ons eigenlijk de toegang tot ons eigen genoom ontzegd. Is er zoiets als een recht op je eigen genetische informatie? Mag een overheid je die informatie onthouden en de weg ernaartoe blokkeren? Het zijn vragen waarop vooralsnog geen eenstemmig antwoord is.

*Eline Bunnik is filosoof en docent aan het Erasmus MC Rotterdam. Dit artikel is mede gebaseerd op haar nog te verschijnen proefschrift: E.M. Bunnik, Up close and personal: ethical issues in genomic testing, Rotterdam 2014.*

# Een standbeeld voor Marjolein

■ MAARTEN EVENBLIJ

‘**I**K BEN er geen ander mens door geworden’, zegt Marjolein Kriek. Midden 2007 liet ze de bouwsteentjes van al haar genen ontrafelen en analyseren. Daarmee was zij de eerste vrouw ter wereld die haar genen open en bloot te kijk zette. Maar naakt voelt ze zich niet. ‘Het zijn maar mijn genen, ik ben het niet echt. Je komt meer van mij te weten in een interview van een uur dan je ooit uit mijn genen zult kunnen halen.’ Wel vroeg Kriek een week bedenktijd toen twee collega’s van de afdeling Humane Genetica van het Leidse LUMC haar in april 2007 vroegen. ‘Ik wilde er toch met mijn naasten over spreken. Ik was net zwanger van mijn eerste kind en dat draagt toch vijftig procent van mijn genen bij zich. Bovendien was mijn vader op jonge leeftijd aan darmkanker overleden. De bijdrage van erfelijkheid daaraan is nog geen tien procent en het komt niet veel in mijn familie voor, maar toch. Ik wilde het daar toch over hebben met mijn moeder en broer en natuurlijk met mijn partner. Het bleek geen *big deal*. Het is een keer tijdens het eten ter sprake gekomen. “Als jij denkt dat het goed is, moet je het doen”, was zijn commentaar. Toen heb ik besloten het te doen.’

Voor Kriek was de beslissing om haar genen in kaart te brengen waarschijnlijk minder een sprong in het diepe dan voor de gemiddelde Nederlander. Ze was in opleiding als klinisch geneticus, dus wist ze van de hoed en de rand. Grote gevaren heeft ze er niet in gezien. Hoewel het onderzoek serieus was en Leiden de logische plek om het te doen – daar stond indertijd net een van de twee snelste

afleesmachines van Europa, die de onderzoekers wilden testen – zat er ook een lichtvoetige kant aan het project. Het was ook een beetje een publiciteitsstunt om Leiden en de humane genetica op de kaart te zetten. De onderzoekers hadden bij een biertje bedacht Kriek te vragen. Niet alleen omdat ze dicht bij het vuur zat, wist waar het over ging en de eerste ‘gesequenste’ vrouw ter wereld kon worden, ze werd ook verkozen vanwege haar achternaam: Kriek. In het Engels klinkt dat als Krik, een knipoog naar het beroemde wetenschappelijke DNA-duo: Watson en Crick. James Watson was een van de eerste mannen die zijn genen in kaart had laten brengen. Nu werd het Watson en Kriek. ‘Ik wil graag dingen weten en vond het een eer dat ik werd gevraagd. Ik heb er zelfs een eigen standbeeld voor gekregen.’

En Kriek heeft geen spijt dat haar genoom in mei 2008 aan de buitenwereld werd gepresenteerd. ‘Ik houd ervan om dingen uit te leggen en hierdoor heb ik dat veel kunnen doen. Bang ben ik niet geweest. Slechts een heel klein percentage van de genetische veranderingen heeft een sterke invloed op je gezondheid. Het grootste deel van de risico’s is niet genetisch, maar vooral leefstijl. Naar aanleiding van de analyses van mijn DNA heb ik een tijdje gedacht dat ik een bepaalde mutatie heb die mij gevoelig maakt voor het gebruik van sommige verdovingsmiddelen. Daar zou je je voordeel mee kunnen doen als je een keer een operatie moet ondergaan. Later bleek ik de betreffende variant toch niet te hebben; het betrof een fout-positieve uitkomst. Als het gaat om erfelijke aandoeningen

die later in het leven ontstaan, zie je die vaak toch al eerder terug in je familiegeschiedenis. Als je het weet uit je genen, zou je daar je voordeel mee kunnen doen door je vaker te laten onderzoeken. De vertaling van al die variaties in je genen naar de kliniek en de betekenis voor de praktijk zijn lastig. Ik heb relatief veel aanleg voor de ziekte van Crohn en voor overgewicht – maar ik ben eerder mager. Ook staan de risicogenen voor huidkanker op “hoog”. Moet ik dan uit de zon blijven? In de zon zitten doe ik toch al niet veel, want ik heb rood haar en een bleke huid. Als je naar de DNA-analyses kijkt, kun je zeggen dat ik een vrouw ben met waarschijnlijk rood haar, maar het kan ook bruin zijn. Dat wist ik al. Ik vind het wel leuk dat uit mijn genen blijkt dat mijn zeer verre voorouders ooit uit Australië zijn gekomen.’

Kriek vindt het ook interessant dat ze van tijd tot tijd een update van haar profiel krijgt, omdat de data-analyse sinds 2008 voortgaat en steeds beter wordt. ‘Dan zie ik dat ik een variatie heb in een gen voor dwerggroei. Dat interesseert mij wel, maar ik maak mij er geen zorgen om. Er zijn zoveel variaties in genen die er niet toe doen. Vorige keer bleek ik een variant te hebben in een gen dat de kans op een herseninfarct op latere leeftijd vergroot. Dan schrik ik wel even, maar omdat het mijn vak is, kom ik er snel achter dat mijn mutatie niet op een gevaarlijke plaats in het gen zit.’ Kriek zou het zo weer doen, maar ze adviseert mensen die ook hun genetische profiel willen laten maken eerst eens te gaan praten met een professional. ‘Iemands familiegeschiedenis is bijvoorbeeld belangrijk.



**Marjolein Kriek bij haar standbeeld bij de Radboud Universiteit Nijmegen.**

Als je bepaalde dingen niet wilt weten, kun je het misschien maar beter niet doen. Om daar achter te komen is genetische counseling wel verstandig. Al was het maar om beter te kunnen begrijpen wat zo'n genetisch profiel dat je via internet kunt aanvragen precies betekent. Bijvoorbeeld, dat als je “hoog” scoort in het genetisch profiel voor borstkanker het niet betekent dat je borstkanker krijgt en dat “laag” ook geen garantie is dat je geen borstkanker krijgt.’

*Marjolein Kriek is klinisch geneticus bij de afdeling Klinische Genetica, LUMC Leiden.*



**Als ons DNA onze prestaties en gedrag bepaalt, kan een DNA-test van een sporter diens sportieve potentie onthullen. En krijgen misdadigers dan strafvermindering als ze een bepaalde DNA-mutatie hebben? Ze zijn immers zelf niet fout, maar hun DNA.**

**N**U STEEDS meer eigenschappen van de mens vallen af te lezen uit het DNA is de vraag of dat voor selectie gebruikt kan worden. Selectie van sporters bijvoorbeeld. Geeft de genetische opmaak van een kind aanleiding om te veronderstellen dat zijn spieren beter ontwikkelen dan gemiddeld, zijn reflexen sneller of zijn oog-hand coördinatie nauwkeuriger? Zo ja, moet dit topsportmateriaal dan niet al vroeg worden getraind? En als het tegendeel waar is, kunnen we hem beter op een ander spoor dan topsport zetten? En als iemands genen aangeven dat er een groter risico op een hartritmestoornis en plotselinge hartdood is, mag iemand dan nog wel worden toegelaten tot de sportclub? Wat keurings- en sportartsen vroeger achterhaalden door bloeddruk meten en de borstkas te bekloppen, valt nu af te lezen uit iemands genetische profiel – en met een groter detail en grotere nauwkeurigheid. Kortom onze genen verraden wie we zijn. Niet alleen op het sportveld, ook in de rechtszaal als we een misdaad hebben gepleegd, of beweren dat we het kind zijn van een miljardair.

## Sport: vliegensvlugge genen

■ HIDDE HAISMA

Als Nederlander lijkt je weinig kans te hebben om de marathon te winnen. Het zijn veelal de Kenianen of Ethiopiërs die er met de prijzen vandoor gaan. Is dit toeval? Nee, het is aanleg, het zit in de genen. De Fin Eero Mäntyranta won in zijn tijd (de jaren '60, begin '70 van de vorige eeuw) alle wedstrijden cross country skiën. Hij bleek een zeldzame genetische afwijking te hebben: congenitale polycytemie als gevolg van een mutatie in de erytropoëtinerceptor. Hierdoor was hij gevoeliger voor erytropoëtine, een hormoon dat de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert en inmiddels berucht is als het dopingmiddel Epo. Daardoor had hij meer rode bloedcellen in zijn bloed dan gemiddeld, zodat zijn capaciteit om zuurstof te transporteren groter was.

We kennen ook het voorbeeld van een Duits jongetje – dat inmiddels vijf jaar oud is – met opvallend grote spieren; ongeveer twee keer zo groot als normaal. Toen hij vierenhalf jaar oud was, kon het kind twee gewichten van elk drie kilogram met gestrekte armen in de lucht houden. Probeer dat zelf maar eens. Het blijkt dat dit jongetje een



Marathons worden vooral gewonnen door Kenianen en Ethiopiërs en schaatswedstrijden door Nederlanders. Een kwestie van genetische opmaak?



---

## Topatleten hebben vaak een genetische aanleg voor hun sport

voorbeelden laten zien dat sommige genetische veranderingen een groot effect kunnen hebben op iemands sportprestaties.

### **200 genen anders bij topsporters**

Maar meestal gaat het om subtiele, en minder zichtbare genetische variaties, die ook een subtiele effect hebben op de prestaties. Er zijn al meer dan 200 genen bekend die bij topsporters net iets anders zijn dan bij gewone mensen. Sommige van die varianten verbeteren het uithoudings-

verandering heeft in het gen voor myostatine, waardoor zijn spieren een abnormaal grote omvang hebben. Dezelfde afwijking komt ook voor bij koeien: de Belgische dikbilkoe. Deze

vermogen, andere lijken een betere prestatie op bijvoorbeeld de sprint te geven. Zo is er het eiwit  $\alpha$ -actinine 3, dat alleen voorkomt in specifieke spiervezels die nodig zijn voor korte en krachtige actie, zoals sprinten (de type IIA en IIX vezels). Het eiwit verankert bepaalde samentrekkende elementen in een spiervezel aan elkaar. Een mutatie in het gen voor  $\alpha$ -actinine 3 (ACTN3) waarbij slechts één aminozuur is verwijderd, geeft een inactief eiwit. Ongeveer een derde van de mensen heeft deze mutatie, maar bij Olympische sprinters wordt deze nooit gevonden. Lange afstandlopers hebben de mutatie weer wel. Een ander eiwit – Angiotensin Convertering Enzyme (ACE) – is belangrijk voor het handhaven van een goede bloeddruk. Er zijn twee varianten van het gen voor dit enzym: een korte en een lange versie. Het blijkt dat onder sprinters vrijwel geen lange versies van het ACE-gen voorkomen, terwijl dit er bij 25 procent van de langeafstandslapers en gewone mensen wel is.

Op basis van genprofiel van de mutaties in de genen voor ACTN3 of ACE lijkt het dus mogelijk te voorspellen of iemand een goede sprinter zal zijn. Commerciële bedrijven, zoals *Atlas First Sport Gene Test*, *Gonidio* en *DNAFIT* hebben hier al op ingehaakt en bieden tests aan voor deze (en andere) genen. Zo kost bij Atlas Sports Genetics een genetische test op ACTN3 minder dan 200 dollar. De test wordt bij ouders aangeprezen als een manier om een weloverwogen beslissing te nemen over welke sport het beste is voor hun kind. De website ronkt dat de test 'ouders en coaches al vroeg informatie geeft over de genetische aanleg voor succes in teamsport of individuele snelheid-, kracht- en duursporten'. Hoewel het waarschijnlijk is dat zulke tests in de toekomst nauwkeuriger zullen worden bij het voorspellen van het atletische vermogen, geven dit soort bedrijven een verkeerde voorstelling van de wetenschap achter de tests en het belang van ACTN3 in iemands sportcapaciteiten. De vraag is echter of het sturen van een kind in de richting van een sport waarin hij waarschijnlijk goed zal zijn anders is dan het huren van een pianoleraar voor een muzikaal kind of een tutor die een kind dat begaafd is in wiskunde sneller vooruit helpt.

### Minder sportblessures

Niet alleen sportprestaties kunnen afhangen van onze genetische achtergrond, ook bij de gevoeligheid voor sportblessures speelt aanleg een rol. COL5A1 ( $\alpha$ -1 type V collageen) is belangrijk bij de opbouw van collageenvezels. Deze vezels beïnvloeden de stevigheid van onze huid, zoals we uit reclames weten. Ze zijn ook belangrijk voor de stevigheid van pezen die de spieren aan het skelet verbinden. Het gen voor COL5A1 kent genetische variaties. Zo leidt een bepaalde mutatie in het gen tot het Ehlers-Danlos syndroom: instabiele gewrichten en huidaandoeningen. Bij gezonde mensen kennen we twee varianten in het COL5A1-

## In de voetsporen van je voorouders

Ons DNA verraadde waar we oorspronkelijk vandaan komen. DNA wordt overgeleverd van ouder naar kind en verandert slechts heel langzaam. Toch veranderen er soms specifieke stukjes in het DNA en aan deze variaties zijn bevolkingsgroepen uit verschillende geografische gebieden te herkennen. Zo is bijvoorbeeld in ons genoom te zien dat de vroege moderne mens, die zo'n 200.000 jaar geleden in Afrika leefde en van daaruit langzaam op weg is gegaan naar Europa en West-Azië, ergens onderweg niet alleen het pad maar ook het genoom heeft gekruist met Neanderthalers. Deze leefden vanaf 400.000 jaar geleden in delen van Europa en West-Azië.

Op wereldschaal bekeken, komen sommige DNA-varianten alleen maar voor bij mensen van wie de voorouders uit West-Europa komen of die afkomstig zijn uit Zuid-Amerika. Maar wist je dat Afrikanen onderling genetisch meer van elkaar kunnen verschillen dan een Europeaan van een Aziat? Dat komt omdat die laatste ook een gezamenlijke voorouder hebben uit – jawel – Afrika. Op kleinere schaal, bijvoorbeeld nationaal en lokaal, zijn ook genetische verschillen te zien. Want mannen en vrouwen vrijden vroeger niet zo ver van huis als tegenwoordig, waardoor ze van hun eigen ouders veel dezelfde genvarianten kregen.

ANTINA DE JONG

gen die voorspellend kunnen zijn voor iemands aanleg voor peesblessures.

Er zijn dramatische voorbeelden van sporters die, soms zelfs op het veld, onverwacht overlijden aan een hartstilstand. Op internet zijn daarvan lange lijsten te vinden. Het overkwam bijvoorbeeld de Nederlandse marathonschaatser Sjoerd Huisman op de laatste dag van 2013. Een van de eerste beschreven gevallen van zo'n dood zou de Griekse

koerier Pheidippides zijn, in 490 voor Christus. Naar hem is de langeafstandslloop de marathon genoemd omdat hij, volgens één versie van het verhaal, ongeveer 40 kilometer naar Athene rende om te berichten dat de Atheners de Perzen hadden verslagen in de Slag bij Marathon. Na het uitspreken van het woord *nenikèkamen* – we hebben gewonnen – zou hij ter plekke in elkaar zijn gezakt en gestorven.

### Verdikte hartspier

Of het hier inderdaad om een plotselinge hartdood ging, blijft natuurlijk duister, maar helaas zijn er genoeg meer recente voorbeelden waar dat wel het geval is. De hartstilstand lijkt spontaan, maar meestal is er toch een hartaandoening bij betrokken. Een daarvan is hypertrofische cardiomyopathie, waarbij de spierwand van de linker hartkamer is verdikt. Er bestaat een erfelijke vorm die vaak ontstaat door een mutatie in het gen voor het myosine bindend eiwit type C (MYBPC3). Dit eiwit bevindt zich in het dwarsgestreept spierweefsel en speelt een rol bij de stabiliteit van de kleinste samentrekkende eenheden van de spiervezel. MYBPC3 is specifiek voor de hartspier en mutaties in dit gen zijn verantwoordelijk voor 25 procent van de hypertrofische cardiomyopathie. De aanleg voor deze ziekte komt bij minstens één op de 500 mensen voor.

Deze voorbeelden laten zien dat het zinvol kan zijn om (top)sporters te screenen voor genen die duiden op een aanleg voor blessures. De sporter kan hierop anticiperen door bijvoorbeeld in het geval van een COL5A-mutatie een sport te kiezen die de pezen, bijvoorbeeld van de Achilleshiel, minder belast of om met een ingetapete enkel te spelen.

### Verplicht testen

Over de wenselijkheid en de noodzaak sporters genetisch te screenen komt langzamerhand een



**De gezondheidsautoriteiten van New York hebben overwogen bokkers te verplichten hun DNA te laten testen op gevoeligheid voor hersenschade.**

discussie op gang. Sommige cardiologen zijn voorstander van een verplichte uitgebreide preventieve genetische cardiologische screening van professionele topsporters en fanatieke amateursporters. Zij menen dat sporters nu onnodig het gevaar lopen dat ze plots overlijden. Het genetisch testen bij topsport wordt ook bij sommige bestuurders serieus overwogen. In de Verenigde Staten bijvoorbeeld, heeft de *chief medical officer* van de staat New York bedacht om bokkers te verplichten zich genetisch te laten testen op de E4-variant van het ApoE-gen. Mensen met deze genetische variatie hebben een grotere kans op hersenletsel en dementie, waarschijnlijk doordat de schade na een hersenschudding zich minder goed herstelt. De New Yorkse gezondheidsautoriteit zag er uiteindelijk van af vanwege de privacy van de bokkers. Men was bang dat de gegevens op straat zouden belanden.

Sporters (verplicht) genetisch laten testen heeft

zowel voor- als nadelen. Gezondheidsschade en vroegtijdig overlijden zouden ermee kunnen worden voorkomen. Voorbeelden daarvan zijn de eerder genoemde hypertrofische cardiomyopathie, de peesblessures, hersenschade en het kiezen van de juiste sport voor je kind. Een ander voordeel van screening is natuurlijk dat sportclubs weten waaraan ze toe zijn als ze voor miljoenen euro's sporters contracteren. De nadelen van het genetisch testen is dat deze tests in het algemeen een geringe voorspellende waarde hebben. Het is verre van zeker dat iemand met een verhoogd risico ook werkelijk de ziekte (in ernstige mate) zal ontwikkelen of iemand met een 'gunstig' spier-gen ook echt een topsporter zal worden. Mensen kunnen zich te veel gaan verlaten op de uitslag van dit soort tests en niet meer kiezen voor de sporten waarbij hun hart ligt, maar waarvan de test zegt dat ze er goed in zijn. Ook de reden waarom in New York geen genetische test voor bokkers is ingevoerd, is een zeer belangrijk en principieel argument tegen dit soort tests: de privacy van de sporter (voor je het weet staan je testgegevens in *Runners World* of *Voetbal International*) en het recht om niet te willen weten, bijvoorbeeld wat je genetische voorbestemming is voor toekomstige ziekten zoals Alzheimer.

### Genetische doping

Onze genen (onze 'aanleg') bepalen dus voor een deel onze sportprestaties. Als we die genen zouden kunnen veranderen, kunnen we hiermee dus ook onze mogelijke sportprestaties verbeteren. Genen kunnen worden veranderd met gentherapie – het inbrengen van genen voor het behandelen van genetische ziekten. Gentherapie wordt nog maar weinig toegepast en ze beperkt zich

---

Elk weldenkend mens zal het uit zijn hoofd laten om gendoping toe te passen

### Plotse dood tijdens sporten

Sporttype	% van totaal plotse dood onder sporters
voetbal	33
wielrennen	20
hardlopen	16
zwemmen	4,8
worstelen	3,8
volleybal	2,9
tennis	2,9
baseball	2,9
golf	< 1

Bron: Dr. Koopman, Hartcentrum Hasselt

tot ernstige aangeboren afwijkingen. De successen zijn wisselend. Er blijken meer dan gedacht haken en ogen te kleven aan het aanschakelen van gewenste (ingebrachte) genen en het uitschakelen van ongewenste genen in het lichaam. Er wordt echter langzaam maar zeker vooruitgang mee geboekt.

Die gentherapie zou ook kunnen worden gebruikt voor het verbeteren van sportprestaties. Dan heet zij genetische doping. Het gen voor erytropoëtine zou kunnen worden ingespoten in bijvoorbeeld een spier. De spiercellen kunnen daarna erytropoëtine gaan maken, wat leidt tot een grotere productie van rode bloedcellen en dus tot meer zuurstoftransport door het bloed. Andere voorbeelden zijn het inbrengen van genen voor het verbeteren van de doorbloeding, zoals de *vascular endothelial growth factor*. Dat is een hormoon dat extra bloedvaten doet groeien en overigens ook geactiveerd wordt tijdens de groei van sommige tumoren. Spieren zouden versterkt kunnen worden met extra genen voor de Insulinegelijkende groeifactor (IGF-1) en het uithoudingsvermogen kan worden vergroot met het gen voor het enzym PEPCK-C. Gentherapie met dit enzym, dat is betrokken bij



de energiehuishouding, heeft in 2007 geleid tot de zogenoemde metabole supermuis. De Amerikaanse onderzoeker die hem had gemaakt, vergeleek het diertje met 'Lance Armstrong die tegen de Pyreneeën opfietst'. Zonder te eten en te drinken konden de muizen vijf uur achterelkaar rennen,

waren ze tien keer zo actief als gewoonlijk, wogen ze de helft minder en leefden ze een jaar langer. Ook kan de pijngrens en daarmee de prestatie van een sporter worden opgerekt door het injecteren van genen die coderen voor endorfines, de natuurlijke pijnstillers in de hersenen.

## Niet meer moe op de Mont Ventoux

Veel dopingschandalen en -bekenissen van de afgelopen tijd hebben te maken met prestatieverhogende en stimulerende middelen als anabole steroïden, erythropoëtine (Epo), amfetaminen en bloeddoping. Dat atleten prestatiebevorderende middelen gebruiken, is niet nieuw. Al in 1967 viel Tommy Simpson tijdens de Tour de France dood neer op de helling van de kale berg de 'Mont Ventoux'. Hij overleed aan de combinatie van amfetamine, alcohol en hitte. Atleten willen steeds opnieuw hun prestaties verbeteren. Sponsors en publiek (fans) verwachten dat ook van topatleten. De vraag is dan wel hoe je de grens bepaalt tussen wat nog wel en wat niet meer toelaatbaar is om de beste te zijn. Dat je uitblinkt in een bepaalde sport wordt deels ook bepaald door je genen.



**Binnen de wielersport (zoals hier op de Mont Ventoux) doen geregeld geruchten de ronde over toepassing van genetische doping. Nog nooit is iemand betrapt op deze tot de verbeelding sprekende vorm van bedrog.**

Mag je sportprestaties verbeteren met producten die het genetisch materiaal van je cellen wijzigen? Er was al wel een product (reproxigen) op 'de dopingmarkt' dat het DNA van cellen bleek te veranderen door toegevoegd DNA dat erythropoëtrine aanmaakte

en dus de epoproductie bevordert. Al snel werd een handjevol atleten ervan verdacht dit te gebruiken. Het middel is echter levensgevaarlijk en zeker nog niet klaar voor menselijk gebruik. Genedoping staat nu nog in de kinderschoenen, net als het gebruik van onzicht-

bare motortjes in fietsframes; de zogenoemde 'mechanische doping'. Hoe komen we uiteindelijk niet meer moe aan op de Mont Ventoux: met een gemanipuleerde fiets of met gemanipuleerde genen?

**RACHÈL VAN HELLEMONT**



## Geen betrouwbare test

Elk weldenkend mens zal het uit zijn hoofd laten om gendoping toe te passen. Het is niet voor niets dat het lichaam grenzen stelt aan de opbouw van spieren, het aanmaken van bloedvaatjes of het produceren van endorfines. Wie zegt dat een groeifactor als IGF-1 zich beperkt tot alleen de spiercellen waarin ze zijn gespoten? Als ze op andere plaatsen in het lichaam cellen versterken, wat zijn daarvan dan de consequenties: opgeblazen organen, een lichaam in onbalans, kanker? Tot nu toe is er nooit iemand daadwerkelijk betrapt op gendoping. Maar elke keer als de Olympische Spelen voor de deur staan wordt er weer druk over gespeculeerd. Velen menen echter dat het niet de vraag is óf de gendoping er komt, maar wannéér dat zal zijn. Bij de Spelen van 2016, 2020? Wetenschappelijke vooruitgang heeft de topsport altijd geholpen, of we het nou willen of niet. Daarvoor zijn de financiële belangen en belofte van roem en eer te groot.

Wanneer er geen stoppen meer aan is, zal uiteindelijk ook de dopingautoriteit zich gewonnen moeten geven, is de verwachting. Deze denkt daar vooralsnog anders over. De wereld anti-doping organisatie WADA heeft de opkomst van gendoping voorzien en genetische doping op de lijst van verboden middelen en methoden gezet. Het probleem is echter dat er tot nu toe geen betrouwbare test is voor genetische doping. Het gaat immers om menselijke genen, die niet te onderscheiden zijn van de genen van de gebruiker. Verwacht wordt echter dat er binnenkort tests beschikbaar komen, die onderscheid kunnen maken tussen lichaamseigen en lichaamsvreemde genen. Maar ook daarop zullen sporters waarschijnlijk wel weer een trucje vinden, zoals het al eeuwen gaat. Want winnen zullen ze: of het nu met hun eigen genen is, of met die van een ander.

*Hidde Haisma is hoogleraar Farmaceutische Genmodulatie in Groningen.*

## Hoe blind is het recht?

■ JAAP SIJMONS

Het is duidelijk dat met het verleggen van de grenzen van onze kennis nieuwe informatie en mogelijkheden binnen handbereik komen. Zo kunnen we nu proberen zoveel mogelijk te weten te komen over onze erfelijke aanleg. Genetische kennis kan voor de betrokkene ook een last zijn. Bijvoorbeeld als je daardoor moet leven in de wetenschap dat je aanleg hebt voor een misschien wel onbehandelbare ziekte. Daar kan nog eens bij komen, dat deze kennis voor anderen aanleiding zou kunnen zijn zich nog een keer te bedenken alvorens je een baan aan te bieden. Want is het wel handig om tijd en moeite te investeren in een werknemer die zal uitvallen door ziekte? Ook kan het afsluiten van een arbeidsongeschiktheidsverzekering – die inkomen garandeert bij ziekte – of van een levensverzekering – die nabestaanden een bedrag uitkeert bij overlijden – lastig worden. Een brandend huis kan men immers ook niet verzekeren. Een verhoogd risico betekent op zijn minst een hogere premie, omdat de kans op schade (voor de verzekeraar) hoger wordt. Is het dus wel een zegen veel te weten over je genetische aanleg? Je zou het onverwacht wel eens moeilijk kunnen krijgen met kennis die je feitelijk zou moeten helpen.

Medische kennis is vertrouwelijk. Artsen zijn tot geheimhouding verplicht (het beroepsgeheim). Dat helpt om een problematische genetische aanleg voor anderen verborgen te houden. Lastig wordt het bij situaties waarin je ondervraagd wordt over je gezondheid, zoals bij een medische keuring. Mag je dan zwijgen, als het voor de werkgever of de verzekeraar van belang is dat je eerlijk antwoordt? Mogen zij eigenlijk wel vragen naar je gezondheid en naar je toekomstige gezondheid (want daarover gaat het bij genetische aanleg)? Mogen zij zelfs onderzoek verlangen naar je



**Bij een medische keuring voor werk of een verzekering mag niet worden getest op DNA-mutaties die een grotere kans op ziekten geven.**

genetische aanleg, waarvan je misschien nog geen weet hebt? Dan zou je niet alleen kunnen worden afgewezen vanwege je ongunstige genen, maar is je tegelijkertijd ook kennis over die aanleg opgedrongen.

### **Ongelijke behandeling**

Genetische discriminatie is een vorm van ongelijke behandeling en kan dus in strijd zijn met het meest fundamentele beginsel van onze Grondwet: het gelijkheidsbeginsel. Toch onderscheiden, kiezen en selecteren we elke dag voortdurend. Het maken van onderscheid moet dan gerechtvaardigd zijn of niet zijn uitgesloten bij wet. Het Europese Handvest van de Grondrechten kent wel een vrij algemeen verbod van discriminatie op genetische kenmerken. In Nederland bestaat een specifieke Wet gelijke behandeling op grond van handicap of chronische ziekte. Een genetische aanleg is echter nog geen ziekte en valt daarom

niet onder het gerichte discriminatieverbod uit die wet.

Omdat de kansen op discriminatie van mensen met een problematische of in ieder geval minder gunstige genetisch aanleg op de arbeidsmarkt en voor verzekeringen reëel waren, heeft de wetgever ingegrepen. Om de problemen vóór te zijn, is in de Nederlandse wet vastgelegd wat een werkgever of een verzekeraar bij een medisch keuring niet mag vragen. En als er niet naar wordt gevraagd, zo is de gedachte, is men ook niet gedwongen om mededelingen te doen over ziekte en over genetische aanleg. Wij vinden het maatschappelijk onaanvaardbaar als mensen van arbeid zouden zijn uitgesloten vanwege hun genetische aanleg voor ziekte. Wij zijn voor ons levensonderhoud immers in beginsel allemaal aangewezen op werk. Ook het afsluiten van bepaalde verzekeringen (zoals een woninghypotheek met een arbeidsongeschiktheidsverzekering of een levensverzekering) hoort er zo bij dat het maatschappelijk onwenselijk zou zijn dat iemands genetische aanleg voor hem of haar de deur zou dichtdoen. Daarom is eind vorige eeuw de Wet medische keuringen ingevoerd, die mensen beschermt tegen vergaande keuringen. Onder keuringen wordt niet alleen het lichamenteel onderzoek verstaan, maar ook het stellen van vragen naar de gezondheidstoestand van iemand in het kader van een beoordeling bij een sollicitatie en het aangaan van een verzekering.

### **Geen ingrijpende vragen**

Een geheel verbod op het stellen van vragen en het doen van onderzoek gericht op het verkrijgen van genetische informatie is er volgens die wet niet. Uitgangspunt is dat bij keuringen geen vragen worden gesteld of onderzoek wordt verricht dat een onevenredige inbreuk is op de persoonlijke levenssfeer van degene die wordt gekeurd. Onder deze algemene formule vallen ingrijpende vragen naar de erfelijke aanleg en het doen van genetisch

onderzoek, die buiten verhouding zijn wat betreft het legitieme doel van de keuring. Bij keuring naar arbeid is dat al snel het geval. Daar moet het doel altijd zijn het vaststellen van medische geschiktheid voor de bijzondere eisen van een bepaald beroep (bijvoorbeeld voor een piloot, politieagent of beroepssporter). Naar algemene kennis van de gezondheid en genetische aanleg (met het oog op eventueel ziekteverzuim) mag niet worden gevraagd.

Anders wordt dat echter als iemand bijvoorbeeld een allergie of een genetisch detecteerbare risicofactor voor blootstelling aan bepaalde stoffen tijdens het werk heeft. Dit keuringsonderdeel is dan ter bescherming van de gezondheid van de potentiële werknemer.

### 250.000 euro

Welke belangen moeten sterker worden beschermd: die van de verzekeraar, die wil weten of hij te maken heeft met een verzekerde die een verhoogd (genetisch) risico heeft, of de belangen van de (kandidaat)verzekerde, die recht heeft op niet-weten en op geheimhouding van zijn al te persoonlijke medische gegevens? Bij levensverzekeringen en niet wettelijk verplichte arbeidsongeschiktheidsverzekeringen mag naar niet-ernstige ziekten worden gevraagd en mag de kandidaat daarop worden onderzocht. Op een Nederlandse, pragmatische, manier is de knoop verder doorgehakt door de belangen in geld uit te drukken. Bij een levensverzekering bijvoorbeeld mag de verzekeraar boven een bedrag van € 250.000 (overeenkomend met de gemiddelde prijs van een eigen woning) in beginsel wél, maar daaronder géén vragen stellen naar eerder verricht genetisch onderzoek van de aspirantverzekerde en zijn familie. Boven die grens vinden we dat de belangen van de verzekeraar sterker wegen. Onder de grens van 250.000 euro wegen we de belangen van het individu zwaarder. Dat is natuurlijk enigszins



**Werknemers, zoals piloten, zouden via een DNA-test geselecteerd kunnen worden op aanleg voor noodzakelijke vaardigheden.**

---

## Mag een potentiële werkgever je vragen een genetische test te laten doen?

arbitrair. Men is uitgegaan van de gedachte dat iemand een normaal leven moet kunnen leiden met een recht op niet-weten en privacy ten aanzien van genetische gegevens, maar dat men niet van de onwetendheid van de verzekeraar moet kunnen

profiteren als het gaat om meer dan gemiddelde voordelen van een verzekering. Een dergelijke grens bestaat ook bij de arbeidsongeschiktheidsverzekering (die ligt nu op ruim 36.000 euro in het eerste jaar van arbeidsongeschiktheid). Het is zelfs zo dat de wet verbiedt dat de verzekeraar of zijn geneeskundig adviseur gebruik maakt van informatie over erfelijke gegevens, die hij al op een andere manier in zijn bezit heeft gekregen.

### Onbehandelbare ernstige ziekten

Er geldt nog een extra verbod op het keuren op de genetische aanleg voor onbehandelbare ernstige ziekten (zoals de ziekte van Huntington). Hier weegt het belang van het individu om niet te hoeven weten het zwaarst. Een begrijpelijke keuze van de wetgever om in de persoonlijke levenssfeer een hoopvol toekomstperspectief te bewaren. Overigens geldt dat verbod niet als die ongeneeslijke ziekte zich al heeft geopenbaard. Zo voorkomt men de onredelijke situatie dat arbeidsongeschiktheid of een leven wordt verzekerd, terwijl de arbeidsongeschiktheid of de dood op korte termijn verwacht wordt. Dan zou de verzekeringspremie niet opwegen tegen het met behoorlijke zekerheid intreden van het verzekerde risico.

De verzekeraars hebben overigens zichzelf de gedragscode opgelegd om geen (nieuw) erfelijkheidsonderzoek te eisen bij het aangaan van

verzekeringen. De huidige wettelijke regeling is pragmatisch naar de verzekeringsbranche en heeft tegelijkertijd respect voor de persoonlijke levenssfeer van het individu. Naarmate de genetische kennis verder doordringt in de samenleving is het natuurlijk niet uitgesloten dat de afwegingen in de toekomst anders kunnen uitvallen. In de ons omringende landen (België, Luxemburg, Frankrijk, Scandinavië) zijn ook wel andere keuzen gemaakt. In België is het verzekeraars bijvoorbeeld verboden gebruik te maken van gegevens uit genetisch onderzoek. Hoe de discussie over dit onderwerp uitpakt, hangt – niet geheel onverwacht – vooral af van de normen en waarden in het betreffende land.

*Jaap Sijmons is hoogleraar Gezondheidsrecht in Utrecht en advocaat.*

## De genen van je klasgenoot

Scholieren en studenten onderzoeken bij wijze van practicum wel hun eigen bloedgroep en die van hun ouders. Een enkele keer blijkt dan dat een van de ouders niet de biologische ouder is. Oei! Tegenwoordig worden op het (universitaire) practicum ook genetische tests gedaan. Zoals aan de Stanford School of Medicine. Daar worden studenten van een specifieke genetische cursus gevraagd een speeksel-

monster in te leveren, waarmee vervolgens een genenkaart wordt gemaakt met risico-informatie over honderden ziekten en andere persoonlijke eigenschappen. De introductie leidde tot felle maatschappelijke discussies en riep allerlei vragen op over privacy, groepsdruk om deel te nemen en de psychologische impact van de resultaten. Ondanks de ophef in de media, traden andere universiteiten al

gauw in het voetspoor van Stanford. Studenten waren – en zijn – vaak laaiend enthousiast. Ze leren niet alleen over genoomonderzoek en genetische tests, maar ook (een beetje) over zichzelf. De toekomstige artsen leren omgaan met complexe genetische informatie, die niet altijd even voorspellend is en daarom vaak moeilijk te interpreteren, en worden zich bewust van ethische, juridische en maatschap-

pelijke implicaties van genetische tests. De genoomtechnologie wordt steeds goedkoper; het is niet ondenkbaar dat ook scholieren tijdens de biologielees zulke genetische tests gaan doen. Wat zou jij allemaal te weten komen over jezelf en over degene die naast je zit? Zou jij je testresultaten zomaar willen delen en openlijk bespreken met je klasgenoten?

**ELINE BUNNIK**



## Een standaard pasfoto van ieders DNA

■ PETER DE KNIJFF

De man zit er verslagen bij, de teleurstelling hangt om hem heen als een natte deken. Hij hangt slap in zijn stoel en kijkt de rechter nauwelijks aan. Alleen zijn tot een borstel geknipte zwarte haar staat nog fier recht op. Aan de andere kant van het zaaltje zit een roodharige vrouw met een roodharig jongetje op schoot. Een jaar of zes, zo te zien. De vrouw knuffelt het kind in de nek en onttrekt zo haar triomfantelijke gezicht aan de steelse blikken van haar ex. 'Ik zei het toch', straalt haar houding uit. 'Het is niet jouw kind.' De rechter heeft net uitspraak gedaan in een zaak die de man had aangespannen. Deze eiste een omgangsregeling met zijn zoon. Maar de vrouw beweerde dat het jongetje helemaal niet zijn kind was. De man wilde het niet geloven. De rechter liet een DNA-onderzoek doen naar de verwantschap tussen de man en het kind. De uitkomst is verwoestend voor de man. Het kind dat hij jarenlang koesterde, waarin hij talloze trekjes van zichzelf herkende, dat hij zou gunnen

### Short tandem repeat (STR)

A C CTGCCTGGGTAG CTAG CTAG CTAG CTAG GTTCTA A GTATCATCGGATA A  
A C CTGCCTGGGTAG CTAG CTAG CTAG . . . . GTTCTA A GTATCATCGGATA A  
A C CTGCCTGGGTAG CTAG CTAG . . . . . GTTCTA A GTATCATCGGATA A  
A C CTGCCTGGGTAG CTAG CTAG CTAG CTAG GTTCTA A GTATCATCGGATA A  
A C CTGCCTGGGTAG CTAG CTAG CTAG CTAG GTTCTA C GTATCATCGGATA G

Bepaalde gebieden op chromosomen bevatten DNA met korte herhalingen. In dit voorbeeld gaat het om een herhaling van steeds vier DNA-bouwsteentjes (CTAG). Het aantal van deze zogeheten short tandem repeats (STR) varieert en is karakteristiek voor iemands DNA. Als op diverse vaste plekken in het DNA wordt gekeken (de loci) ontstaat een patroon van STRs dat even persoonspecifiek is als de traditionele vingerafdruk.

wat hem vroeger zelf was onthouden, die oogappel is niet van hem.

### Repeterende stukjes DNA

DNA-onderzoek wordt lang niet alleen gebruikt voor het opsporen van erfelijke aandoeningen. Het wordt ook ingezet bij het reconstrueren van biologische verwantschap, zoals in het bovenstaande geval en zoals we die kennen van televisieprogramma's als 'DNA onbekend'. Van de populaire series van CSI kennen we de inzet van het forensische DNA-laboratorium bij de ontmaskering van verdachten van ernstige misdrijven. En een wat minder bekende toepassing van DNA-onderzoek is de identificatie van overleden personen en het vaststellen van de afkomst van migranten. Voor al deze verschillende toepassingen wordt exact hetzelfde soort DNA-profiel gebruikt: het universele DNA-profiel. Want net als bij een vingerafdruk is het verstandig als iedereen op dezelfde manier het DNA in kaart brengt.

De basis van dit universele DNA-profiel is het gegeven dat het humane genoom vele duizenden op elkaar lijkende stukjes DNA bevat, die echter variëren in lengte. Deze stukjes DNA worden wel DNA-kenmerken genoemd en bestaan uit eenheden van meestal vier DNA-bouwstenen lang, die repeterend achter elkaar voorkomen. Een voorbeeld van zo'n kenmerk is een stukje repeterend DNA van de vier bouwstenen CTAG (zie figuur op deze pagina). Als dit stukje zich driemaal herhaalt – dus CTAGCTAGCTAG – is de totale lengte ervan 12 bouwstenen lang. Ditzelfde kenmerk kan echter ook twee- of viermaal worden herhaald in plaats van driemaal, en dus 8 of 16 bouwstenen lang zijn. Deze lengteverschillen kunnen we zeer snel meten. Op talloze plaatsen in het DNA zitten van dit soort herhalingen: de short-tandem-repeats (STRs). Als het hele menselijke genoom wordt gescreend op de aanwezigheid van repeterende stukjes, komt er



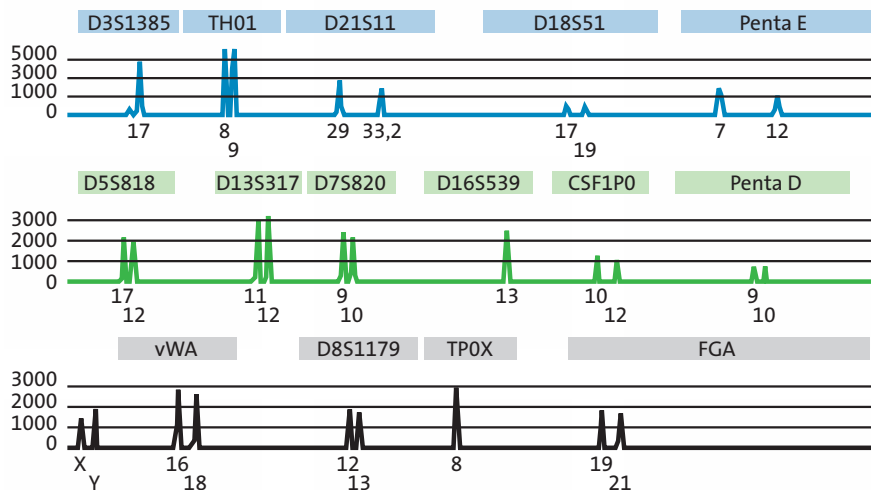
een patroon te voorschijn van de verdeling in aantallen van de diverse STRs.

Dit STR-profiel is bij strafrechtelijk onderzoek een zeer belangrijk hulpmiddel om de bron (de donor) van biologische sporen, zoals haren, bloed en weefsel, te achterhalen. Dit kan door in deze biologische sporen een autosomaal STR-profiel vast te stellen en dat te vergelijken met soortgelijke profielen die afkomstig zijn van referentiemateriaal van het slachtoffer of de verdachte. Gewoonlijk bestaat zo'n strafrechtelijk STR-profiel uit vijftien of meer in lengte variërende kenmerken (zie figuur op deze pagina). Er wordt dus in 15 specifieke plekje op de chromosomen gezocht naar STRs. Hier wordt het woord autosomaal toegevoegd omdat het profiel is verkregen uit DNA dat afkomstig is van de zogenoemde autosomale chromosomen: 22 van de 23 paar chromosomen in de menselijke celkern. Het 23ste paar – de geslachtschromosomen X en Y – wordt gebruikt voor een indicatie van het geslacht. Honderd procent zeker is die geslachtsbepaling niet, want niet elke man vertoont een Y-piek – in Europa één op de duizend mannen niet, in India is dat zelfs één op de honderd mannen.

### Sporenonderzoek

Binnen strafrechtelijk Nederland wordt meestal dit STR-profiel bedoeld als wordt gesproken van hét DNA-profiel. Dit DNA-profiel van minimaal vijftien afzonderlijke kenmerken is vrijwel specifiek voor elk individu. Zelfs eerstegraads familieleden – ouder en kind, broers en zussen – kunnen hiermee van elkaar worden onderscheiden. Het gaat alleen mis bij de helften van een eenzijdige tweeling, die immers genetisch identiek zijn. Het gebruik van DNA voor strafrechtelijk onderzoek is in Nederland sinds 1994 gebonden aan zeer strikte wetten en regels. Die omschrijven heel precies waarvoor DNA-onderzoek wel en niet gebruikt mag worden.

### 'STR-profiel'



Een autosomaal STR-profiel bestaat uit 15 verschillende STRs en een DNA-kenmerk op het X- en Y-chromosoom dat een indicatie van het geslacht is. Elk van de 15 STRs heeft een internationaal gestandaardiseerde naam en bevindt zich op een geselecteerde plek van een van de 22 paar menselijke autosomen (chromosomen) – vandaar dat er bij elk kenmerk meestal 2 piekjes te zien zijn. Linksboven in de figuur zijn dat de plaatsen D3S1385, TH01, D21S11 (op respectievelijk de chromosomen nummers 3, 11 en 21). Ook is aangegeven hoeveel repeterende blokjes er op de betreffende plaats zitten: 17, 8-9, 29-33,2. Variant 17 bij kenmerk D3S1385 betekent dus dat je op die specifieke plaats in het genoom 17 blokjes achter elkaar hebt. Voor de geslachtsindicatie wordt de aanwezigheid van het X- en Y-chromosoom gebruikt (linksonder in het profiel). In dit geval zijn beide chromosomen aanwezig, dit profiel is dus waarschijnlijk afkomstig van een man. Door deze standaardisatie kan iedere forensische DNA-deskundige, waar ook ter wereld, met dit profiel werken.

Ook regelen deze richtlijnen wie dat DNA-onderzoek mag doen, aan welke eisen de laboratoria moeten voldoen en welk type DNA-kenmerken gebruikt mag worden. Zo mag bijvoorbeeld op geen enkele wijze gebruik worden gemaakt van DNA-kenmerken die in verband kunnen worden gebracht met erfelijke aandoeningen. Ook wordt omschreven door wie, waar, en voor hoe lang deze forensische DNA-profielen mogen worden opgeslagen en gebruikt. Het DNA-profiel van

veroordeelden mag, afhankelijk van de duur van de gevangenisstraf, tot tachtig jaar worden bewaard. Ook mag DNA dat ooit voor diagnostische doeleinden is afgenomen nooit worden opgeëist voor dit soort forensisch onderzoek.

---

## DNA dat ooit voor diagnostische doeleinden is afgenomen, mag nooit worden opgeëist voor forensisch onderzoek

Eind 2013 bevatte de Nederlandse forensische DNA-databank ruim 180.000 STR-profielen van verdachten en veroordeelden. Daarnaast bevatte deze nog eens bijna 60.000 STR-profielen van sporen afkomstig van plaatsen van misdrijf. Dagelijks komen er nieuwe profielen bij. Ook dagelijks worden

zoekopdrachten uitgevoerd in de hoop een biologisch spoor van een nieuw misdrijf te ‘matchen’ aan iemand in de DNA-database. In 2013 werden

op deze manier ruim 40.000 matches tussen een spoor en een persoon gevonden. Het relatief eenvoudige ‘15-locus forensisch STR-profiel’ – waarbij dus naar variaties op 15 plaatsen in het genoom wordt gekeken – is daarmee een zeer succesvol opsporingsmiddel geworden. Ten overvloede: indien een biologisch spoor van een plaats van misdrijf overeenkomt met een persoon, wil dit nog niet zeggen dat die persoon de dader van dat misdrijf is. Een DNA-match geeft alleen aan dat dit biologische spoor van deze persoon afkomstig kan zijn. Het hangt van veel andere factoren af of een rechter uiteindelijk besluit om, mede op grond van DNA-onderzoek, iemand te veroordelen.

### Biologische verwantschap

Het onderzoek naar een mogelijke biologische verwantschap tussen personen gebruikt exact hetzelfde STR-profiel als dat voor sporen. Voor ieder kenmerk in dit profiel ontvangt iemand één kopie (lengte-variant) van beide biologische ouders. Als iemand van beide biologische ouders dezelfde

## Hoe lang blijven mijn gegevens bewaard?

De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) regelt dat medische gegevens, dus ook de informatie die wordt verkregen met DNA-onderzoek, tot 15 jaar na afloop van de behandeling bewaard moeten blijven. Bij goede redenen kan de termijn worden verlengd, bijvoorbeeld als de informatie (later) nog van belang kan zijn voor familie-

den. Bij minderjarigen begint de bewaartermijn bij de 18e verjaardag. De meeste Universitaire Medische Centra bewaren de uitslagen van DNA-onderzoek 115 jaar (3 generaties), want de Archiefwet schrijft die bewaartermijn voor bij het kerndossier. Een patiënt kan de bewaartermijn van het medische dossier verlengen of verkorten. Geanonimiseerde

medische gegevens mogen bewaard blijven zolang de beheerder (ziekenhuis, arts) dat nodig vindt. Ze worden vaak gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek. Na een onderzoek, kleine ingreep en operatie blijft er vaak weefsel over. Dit restmateriaal wordt anoniem opgeslagen in biobanken en gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek. Als de patiënt

dat niet wil, kan deze bezwaar maken. Mensen doneren ook ‘actief’ weefsel, zoals bloed en speeksel aan biobanken voor wetenschappelijk onderzoek. Op dit moment mag lichaamsmateriaal daar ‘eeuwig’ bewaard blijven, tenzij de patiënt dat niet wil.

**RACHÈL VAN HELLEMONDT**

lengte ontvangt, wordt slechts één piek zichtbaar (zoals in de figuur op pagina 77 bij D3S1358, linksboven, waarbij deze persoon twee keer de lengtevariant 17 heeft gekregen). Ontvang je van elke ouder een verschillende lengte (zoals bijvoorbeeld bij THO1 in de figuur), dan zie je twee pieken van verschillende lengte verschijnen. Zo illustreert deze figuur een voorbeeld van het gebruik van STRs ten behoeve van vaderschapsonderzoek.

In theorie kun je met deze STR-profielen binnen 2 tot 3 generaties alle mogelijke biologische verwantschappen binnen een familie aantonen. De praktijk is echter vaak een stuk weerbarstiger, omdat naar mate de afstand binnen een stamboom van twee verwanten groter is, er vaker toevallige overeenkomsten en verschillen ontstaan. Daarom zijn STR-profielen vrijwel alleen bruikbaar voor het met grote zekerheid reconstrueren van de relatie tussen ouders en kinderen. Dat kan dan wel met een waarschijnlijkheid van 99,9 procent of hoger – 100 procent zekerheid kan nooit worden gegeven. Er zijn laboratoria die deze tests ook aanbieden voor het aantonen van een relatie tussen volle broers en zussen en tussen halfbroers en halfzussen. Dat kan alleen als de DNA-profielen van een of meer ouders bekend zijn, anders is zo'n test bewezen onbetrouwbaar. Desondanks is hij mateloos populair bij sommige TV programma's.

Soms is een DNA-verwantschapstest cruciaal en zelfs het enige middel om een familierelatie te bewijzen. Dit komt vaak voor bij immigratiezaken. Ook hiervoor zijn duidelijke wetten en regels, waarin wordt omschreven welke tests mogen worden gebruikt. Verreweg de belangrijkste eis hiervoor is dat je alleen uitspraken over een verwantschap doet als de betrokken personen daadwerkelijk een DNA-test hebben ondergaan. Je kunt dus niet een test doen tussen een vader en een kind en als dan blijkt dat de DNA-test die verwantschap uitsluit, concluderen dat dan de broer van die vader de echte vader is. Dit lijkt logisch, maar zulke

## Criminele genen

Soms wordt, vooral in Amerikaanse en Britse strafzaken, het zogenaamde 'genen verweer' gebruikt. Bijvoorbeeld: 'Ik kon er niets aan doen, het waren mijn genen die mijn laakbare gedrag veroorzaakte'. In 1994 in de Verenigde Staten werd het voor het eerst vruchteloos aangevoerd. Meestal beweert de verdachte dan dat hij een 'luie variant' heeft van het Monoamine Oxidase A (MAOA) gen. MAOA breekt bepaalde neurotransmitters in de hersenen af en heeft zo invloed op onze stemming: tekort aan MAOA kan tot agressie leiden. Wetenschappers hebben ontdekt dat agressie vaker voorkomt bij jonge mannen uit geweldadige families met een tekort aan MAOA. In Italië kreeg in 2009 voor het eerst in Europa een

veroordeelde in 2009 strafvermindering na een 'genen verweer'. De man had een ander neergestoken na een belediging. In hoger beroep kreeg de dader een vermindering van een jaar op zijn eerdere gevangenisstraf van ruim negen jaar, omdat hij drager was van de MAOA genvariant. Deze uitspraak deed veel stof opwaaien. Wetenschappers vinden dat nog te weinig bekend is over de werking van het genoom om genen en gewelddadig gedrag direct aan elkaar te koppelen in strafzaken. Uiteindelijk gaat het natuurlijk om de vraag of de verantwoordelijkheid voor de keuzen die we maken afneemt door 'slechte' genen – al dan niet in combinatie met ongunstige factoren in de familiegeschiedenis.

**RACHÈL VAN HELLEMONT**

indirecte verwantschapsrelaties worden toch veel aangevraagd en zijn dus niet betrouwbaar. Niet zelden is zo'n DNA-verwantschapstest het laatste redmiddel voor een migrant omdat betrouwbare identificatiedocumenten of gegevens van de burgerlijke stand ontbreken.

## Gedeeltelijk profiel

Een nogal bijzonder type verwantschapsonderzoek is het gebruik van de STR-DNA-profielen om bij strafrechtelijk onderzoek na te gaan of er sprake kan zijn van een familierelatie. Dit is bijzonder omdat je hiermee uitspraken doet over personen die (nog) niet als directe verdachte zijn aangemerkt. Dus alle eerstegraads familieleden van een verdachte worden hiermee ook impliciet aangemerkt als mogelijke verdachte zonder dat voor het merendeel van hen ook maar enig bewijs is. De politiek heeft dat gevaar onderkend en daarom lang gewacht met het toestaan van dit soort familiaal strafrechtelijk DNA-onderzoek. Het is pas toegestaan sinds april 2012. Daarbij is een aantal verschillende scenario's mogelijk. Het is eenvoudig voor te stellen dat een DNA-profiel van een biologisch spoor bijna, maar niet helemaal, overeenkomt met een DNA-profiel van een verdachte of met iemands profiel uit de DNA-database. Afhankelijk van het aantal kenmerken dat niet overeenkomt, ligt het voor de hand dat dan een directe verwante van de verdachte (vader, broer, zoon) de persoon kan zijn die dat spoor heeft achtergelaten. Het beantwoorden van deze relatief eenvoudige vraag was voor april 2012 niet toegestaan, maar mag nu, met de nieuwe DNA-wet, wel.

Ook is het mogelijk dat in een biologisch spoor een gedeeltelijk DNA-profiel is verkregen van bijvoorbeeld slechts 4 of 5 van de 15 mogelijk kenmerken. Als met een dergelijk profiel een volledige overeenkomst met een verdachte wordt gevonden, zou het kunnen dat dit een zogeheten fout-positieve match is. Immers, de kans dat een directe verwante ook exact dezelfde 4 tot 5 locus-match laat zien is niet onrealistisch. Sinds april 2012 is het ook toegestaan om deze twijfel verder te analyseren en te rapporteren.

## Horoscoop

Samenvattend: het universele STR-DNA-profiel is uitermate populair en wordt veelgebruikt op

## Verwantschapsonderzoek



Voor 3 plekken op het chromosoom is hier het aantal STRs (herhalingen van een blokje basen) gegeven voor een vader, een moeder en twee eventuele kinderen. Kind 1 ontving van zijn moeder op de 3 kenmerken respectievelijk de STR-lengtes 9, 8 & 11 (zie de rode pijlen), van de vader kreeg het alleen lengte 11 op het 2e kenmerk (zie de blauwe pijl). Omdat er op het eerste en laatste kenmerk slechts één piek is (9 en 11), zou het kind een vader gehad moeten hebben die hier ook de lengtevarianten 9 en 11 heeft. Dat kan dus niet de blauwe vader van dit voorbeeld zijn. Voor kind 2 valt er wel een goede match te maken. Dat kreeg van moeder de lengtevarianten 9, 11 & 9 en van vader 11, 11 & 13. Dit kind is dus zeer waarschijnlijk wel afkomstig van de twee ouders uit dit voorbeeld.

een groot aantal terreinen. Wereldwijd is van vele tientallen miljoenen personen, hoofdzakelijk van verdachten van misdrijven, zo'n profiel gemaakt en opgeslagen in DNA-databanken. In steeds ruimere mate mag met deze profielen buiten de landsgrenzen worden gezocht, waardoor crimineel toerisme steeds beter in kaart wordt gebracht. Ook voor een aantal civielrechtelijke toepassingen is ditzelfde DNA-profiel zeer populair. Omdat voor recreatief gebruik (zoals verwantschapsonderzoek zonder duidelijke civielrechtelijke gevolgen) er

In de rechtszaal wordt het opmaken van een DNA-profiel steeds populairder.



---

**Veel verwantschapstests  
lijken betrouwbaar,  
maar zijn niet veel beter  
dan het trekken  
van iemands horoscoop**

geen wetten en regels zijn, wordt de betrouwbaarheid van het gebruik van deze profielen geregeld overschat. Kijk maar eens naar een aflevering van bijvoorbeeld 'DNA Onbekend'. De uitslag die daar wordt gegeven is bijna altijd in de trant van: jullie zijn zussen of jullie zijn halfbroers, waarbij meestal een zeer stellige waarschijnlijkheidsindicatie wordt gegeven. Een betrouwbaar laboratorium zal dit nooit zo doen, want zonder het DNA-profiel van een ouder geven deze tests immers geen absolute zekerheid en de kans op fout-positieve uitkomsten wordt zeer sterk onderschat. Daarmee krijgen

betrokkenen dikwijls een ogenschijnlijk betrouwbare oplossing voor hun probleem aangeboden, die in veel gevallen echter net zo betrouwbaar is als het trekken van iemands horoscoop.

*Peter de Knijff is hoogleraar Populatie- en evolutiegenetica en hoofd van het Forensisch Laboratorium voor DNA-onderzoek, LUMC Leiden.*



# Epiloog: De democratisering van ons DNA

**M**ET EEN veelkleurig palet heeft dit cahier de ontwikkelingen rond de DNA-technologie en het toepassen van DNA-tests geschilderd. Sommige verhalen waren vooral technisch van aard en lieten zien in welk enorm tempo het aflezen van het menselijk genoom nu kan geschieden en hoe betaalbaar dat is geworden. Andere artikelen waren meer filosofisch en ethisch van aard en brachten de consequenties van de grootschalige verspreiding van DNA-tests in beeld en zochten naar de grenzen van de toelaatbaarheid. Weer andere stukken schetsten de huidige en nabije mogelijkheden en onmogelijkheden voor het gebruik van de nieuwste DNA-technologie in de diagnostiek rond zwangerschap en geboorte, bij het opsporen van erfelijke ziekten, het voorspellen van aandoenin-

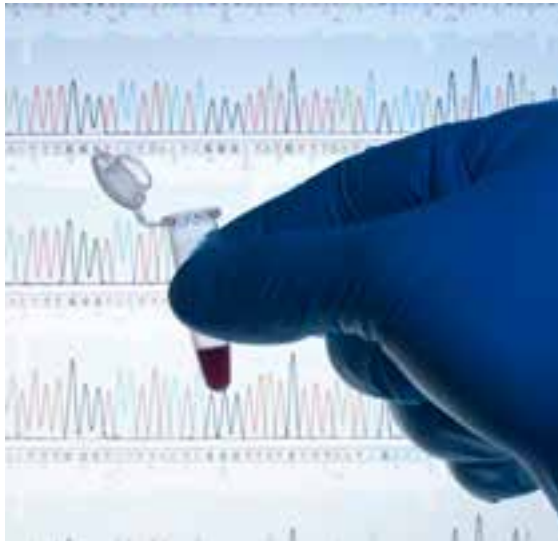
gen, het geven van leefstijladviezen en bij sport en in de rechtszaal.

## DNA van de samenleving

Wat allereerst blijft hangen, is de bijna onvoorstelbare ontwikkeling die de DNA-technologie de afgelopen decennia heeft doorgemaakt. Van een onduidelijk concept van erfelijkheid voor deskundigen, halverwege de vorige eeuw, is DNA geworden tot iets wat onlosmakelijk is verbonden met het leven van de mens, met diens toekomst en diens nageslacht. In het café kun je vandaag de dag twee willekeurige mensen tegen elkaar horen zeggen dat iets ‘in hun genen zit’ en politici spreken van het ‘DNA van de samenleving’ als het om de eigenheid van een bepaalde maatschappelijke eigenschap gaat. Het DNA zit echter niet alleen tussen onze oren, de genen dringen ook in werkelijkheid steeds meer ons dagelijks leven binnen. Aanvankelijk alleen in de spreekkamer van gespecialiseerde artsen, nu steeds meer ook daarbuiten. Dit cahier geeft daarvan diverse voorbeelden.

We zijn ons er steeds meer van doordrongen dat genen niet alleen iets zeggen over onze afkomst, of we lijken op onze vader of moeder, of op die gekke oom. Genen zeggen ook iets over wie we zijn: hoe we ons gedragen en hoe gezond onze lichaam en geest zijn. Over die verbanden zijn de afgelopen decennia in hoog tempo wetenschappelijke publicaties verschenen, die nu toepassing beginnen te krijgen. En wat daarmee is teruggekeerd, is het gevoel van maakbaarheid. Niet zozeer de maakbaarheid van de samenleving of van ons leven, maar van ons zelf. Als we weten hoe iets in

Analyse van onze genen brengt het ideaal van de maakbare samenleving, de maakbare mens, terug.



elkaar zit, kunnen we er iets aan doen, is daarbij de gedachte. Als je weet dat je genen hebt, die je gevoeliger dan gemiddeld maken voor de neerslag van vet in je kransslagaderen, kun je immers minder vet eten en meer sporten. Nog mooier is het als dat genetische euvel verholpen kan worden met een injectie van de juiste genen. Zo'n DNA-upgrade, vergelijkbaar met de geregelde updates waarmee Windows de veiligheidslekken in zijn besturingsprogramma dicht, is nog toekomstmuziek. Maar voor zeer specifieke toepassingen bij zeer ernstige ziekten wordt er al wel mee geëxperimenteerd.

### Cruciaal moment

Wat uit een rondgang van de deskundigen in dit cahier blijkt, is het gevoel dat we op een cruciaal moment zijn aanbeland, terwijl we ons daar niet zo bewust van zijn. Of dat moment echt cruciaal is zal waarschijnlijk pas over een halve eeuw blijken, maar het lijkt erop dat de kleine stapjes die de afgelopen decennia zijn gemaakt bij het ontrafelen van het menselijke DNA en het analyseren van de ontdekte genen, op dit moment beginnen te leiden tot grootschalige toepassing. De benodigde supermachines en gigantische computerfaciliteiten, die vooralsnog alleen ter beschikking stonden van (top)wetenschappelijke instituten, komen nu veel ruimer beschikbaar. De techniek is er klaar voor, evenals de erbij horende kennis (tot op zekere hoogte). Daarmee belandt de DNA-technologie langzaam maar zeker in de spreekkamer van niet alleen de klinisch specialist, ook in die van de huisarts. Zoals we hebben gezien zijn de mogelijkheden om inzicht te krijgen in je eigen DNA zelfs al via een muisklik beschikbaar via internet. De komende vijf jaar zal het – althans in Nederland – routine worden om, op enig moment in iemands leven, een (gedeeltelijke) analyse van zijn of haar DNA te laten maken.

Het grootschalig toepassen van DNA-tests op uit-



eenlopende terreinen is een ontwikkeling die niet valt tegen te houden. Overheden zullen zeker hun best doen om een en ander in goede banen te leiden en het maken van DNA-scans te laten begeleiden door deskundigen, zoals nu al verplicht in de medische wereld gebeurt. Uiteindelijk zal blijken dat mensen die dat willen op elk gewenst moment aan een scan van hun genen kunnen komen. In elk geval langs commerciële weg. Via internet zal ieder zijn eigen genetische informatie kunnen bereiken en desgewenst delen met ingehuurde deskundigen of familieleden. Ons DNA zal worden gedemocratiseerd en informatie erover zal beschikbaar zijn voor elke burger. Burgers hebben immers het recht om te weten.

### Minder onschuldig

Wat ook uit de artikelen in dit cahier blijkt, is het tegenovergestelde: het belang van het recht om niet te weten. Het is soms belastend om bepaalde kennis te hebben. Vooral als je er weinig mee kunt doen. Bijvoorbeeld omdat het gaat over het hebben van een genetische aanleg voor een onbehandelbare aandoening, waarvoor ook geen preventie

**Omdat DNA-tests zo eenvoudig en goedkoop zijn geworden, valt een grootschalige toepassing ervan niet tegen te houden.**

bestaat. Ook is het de vraag of je zulke kennis moet delen met je familie omdat genetische informatie over jou ook betekenis kan hebben voor de genetische opmaak van verwanten. Kennis kan een obsessie worden en iemands levensgeluk in de weg staan, zeker als die kennis geen perspectief biedt op oplossingen. Daarom kan het minder onschuldig zijn dan het lijkt om je genen in kaart te laten brengen door een commerciële aanbieder van

DNA-tests. Het is het aloude dilemma: sommige dingen wil je niet weten, maar dat weet je pas als je ze weet. Het is daarom niet voor niets dat een aantal auteurs in dit cahier pleit voor terughoudendheid met het grootschalig toepassen van DNA-tests.

De ontwikkelingen in het DNA-onderzoek lopen nog voor op het besef van de consequenties van de bijna eindeloze mogelijkheden die de technologie biedt. De onmiskenbaar positieve aspecten en het vooruitzicht om ziekte en gebrek in de wereld terug te kunnen dringen, hebben terecht een grote aantrekkingskracht op medici, burgers en overheden. Ze zullen het op grote schaal toepassen van de nieuwste mogelijkheden stimuleren. Het nadenken over de minder aantrekkelijke consequenties daarvan gaat minder hard, zeker buiten de kring van deskundigen. Het is geen tijdperk meer waarin het mogelijk is om even een pas op de plaats te maken, zoals tussen 1973 en 1975 gebeurde tijdens een door onderzoekers vrijwillig opgelegd moratorium voor experimenten met genetisch gemanipuleerde organismen (bacteriën).

### **Veel vragen, nog weinig antwoorden**

Dat lijkt echter ook niet nodig. Want sinds de jaren '70 is er al flink nagedacht over de consequenties

van genetisch onderzoek en van andere vergaande diagnostische technologie (zoals de ook sterk verbeterde beeldvormende technieken als CT-scan, MRI, SPECT en PET, en de moleculaire analysetechnieken). Voor die consequenties voor patiënten en hun naasten zijn ethische kaders ontwikkeld, die in grote lijnen een basis zijn voor het omgaan met het routinematig en op grote schaal aanbieden van medisch genetische tests. Die kaders zullen waarschijnlijk wel moeten worden uitgebreid en aangevuld, en daar wordt al aan gewerkt.

Het is de vraag wat eerder wordt bereikt: de grootschalige invoering van de nieuwste DNA-technologie in de samenleving of het in stelling brengen van de bijbehorende ethische kaders? Daarop moet dit cahier helaas het antwoord schuldig blijven. Uit de diverse bijdragen blijkt dat er nog steeds veel vragen zijn en dat er slechts mondjesmaat antwoorden voorhanden zijn. Antwoorden die niet voor iedereen dezelfde zullen zijn. Wellicht heeft dit cahier bij kunnen dragen aan het vinden van zulke 'antwoorden op maat' die behoren bij de 'geneeskunde op maat' die voor de deur staat.

*De redactie*

## Zal de grootschalige invoering van de nieuwste DNA-technologie er eerder zijn dan de bijbehorende ethische kaders?

# Begrippenlijst

Een **basenpaar** wordt gevormd door twee bouwsteentjes in elk van de strengen DNA (basen of nucleotiden) die aan elkaar binden. Een A (adene) bindt altijd aan een T (thymine) en een C (cytosine) aan een G (guanine).

Een **chromosoom** is een grote opgevouwen streng DNA die in de celkern zit en die bijeengehouden wordt door speciale eiwitten. Mensen hebben 23 paar chromosomen, waarvan de ene helft van het paar van de vader en de andere helft van de moeder komt. Er zijn 22 autosomen en 1 paar geslachtschromosomen (X en Y). Vrouwen hebben een paar X-chromosomen, mannen een X- en een Y-chromosoom.

Het **genoom** is het totale erfelijk materiaal van een organisme. Dus al het DNA met alle genen. Een genomtest onderzoekt iemands gehele genoom. Een DNA-test kan het hele genoom betreffen of slechts een klein stukje ervan. Ongeveer één procent van het totale menselijke genoom (het totale DNA van 3 miljard bouwsteentjes) bevat daadwerkelijk de genen (zo'n 25.000). Dat noemt men het exoom.

Het **genotype** van een organisme is zijn genetische opmaak, de samenstelling van het DNA. Het fenotype is hoe het organisme eruit ziet of hoe het zich gedraagt (de uiting van het genotype).

**Imprinting** is het (min of meer) permanent aan- of afschakelen van bepaalde genen tijdens de bevruchting (door de vader of de moeder), in de

baarmoeder of soms zelfs later in het leven (door invloeden van buitenaf).

Met **informed consent** geeft een patiënt zijn toestemming voor een bepaalde diagnostiek of behandeling nadat deze uitgebreid is voorgelicht over de aard van de ingreep en de mogelijke consequenties ervan.

Met een **invasieve handeling** wordt het lichaam binnengedrongen, bijvoorbeeld met een naald in de baarmoeder om vruchtwater af te nemen. Een niet-invasieve handeling, zoals een echo, doet dat niet. Bloedafnemen wordt tegenwoordig beschouwd als een nauwelijks invasieve handeling.

**Mitochondriaal DNA** zit in de mitochondriën, de energiefabriekjes van cellen. Dit 'mtDNA' is cirkelvormig en telt bij mensen 37 genen, die betrokken zijn bij de productie van energie. Het mtDNA is altijd afkomstig van de moeder omdat mitochondriën alleen via de moeder in de eicel terecht komen (zaadcellen hebben mitochondriën in hun staart, die bij de bevruchting wordt afgestoten). Mitochondriaal DNA is daarom geschikt voor het bestuderen van (prehistorisch) voorouderschap in de vrouwelijke lijn. mtDNA kan foutjes bevatten, die kunnen leiden tot problemen in organen die veel energie nodig hebben, zoals het hart en de hersenen.

**Monogenetische ziekten** worden veroorzaakt door veranderingen in één gen, in tegenstelling tot multigenetische ziekten waarbij diverse genen zijn

betrokken. Bij multifactoriële ziekten zijn diverse factoren betrokken: niet alleen genen, maar ook omgevingsfactoren. Verreweg de meeste aandoeningen zijn multigenetisch en multifactorieel.

Een **mutatie** is een blijvende verandering in het DNA. Bij een puntmutatie is slechts een van de basenparen (A,C,T,G) veranderd in een andere letter. Er kunnen ook kleine of grote stukken DNA weg zijn (deletie), zijn toegevoegd (insertie) of verdubbeld (duplicatie). Stukken DNA kunnen zelfs in omgekeerde volgorde worden ingebouwd (inversie) of overgebracht worden naar andere plekken, zelfs naar andere chromosomen (translocatie).

Men spreekt van **perinatale sterfte** als de foetus vanaf 22 weken zwangerschap overlijdt of als een baby in de eerste zeven dagen na de geboorte overlijdt. Dit is de definitie van de Wereldgezondheidsorganisatie, maar Nederland laat de periode van perinatale sterfte beginnen vanaf 24 weken.

Een **reageerbuisbevruchting** vindt plaats buiten de baarmoeder. IVF (in vitro fertilisatie) is de officiële naam en in de praktijk komt er geen reageerbuis aan te pas. Er bestaan ook varianten, zoals ICSI waarbij de zaadcel met een naaldje in de eicel wordt gebracht. Als de bevruchte eicel zich enkele keren heeft gedeeld kan het DNA van een van de embryocellen worden getest op ernstige genetische afwijkingen voor het embryo in de baarmoeder wordt geplaatst. Dit heet pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD).

Een **recessieve** overerving van een eigenschap is alleen zichtbaar als in beide helften van een chromosoompaar een mutatie is opgetreden (dus het kind de mutatie van de moeder én de vader kreeg). Is slechts een van de chromosomen aangedaan, dan is het kind niet ziek, maar wel drager van de eigenschap. Een eigenschap is dominant als deze al tot uiting komt als slechts één chromosoom de mutatie bevat.

**Sequentie** duidt de volgorde van de bouwsteentjes in de DNA-streng aan. Het aflezen van die bouwsteentjes heet sequencen.

Een **SNP** (snip) is een kleine verandering in het DNA die geen grote gevolgen heeft omdat hij in een onbelangrijk gebied van het DNA zit. Naar schatting bevat het menselijk genoom er 5 miljoen. Vaak is een C vervangen door een T. Een microarray kan zulke DNA-veranderingen snel opsporen.



## Interessante websites

**levedna.nl** van Leve DNA!: veel informatie over DNA voor scholieren en docenten ook speciaal voor werkstukken.

**erfelijkheid.nl** van Erfocentrum: alles wat je wilt weten over erfelijkheid en erfelijke ziekten. Van genetische tests tot familiehuwelijken.

**strakswangerworden.nl** van samenwerkende organisaties: zeer veel informatie voor mensen die zwanger willen worden, zie ook: zwangerwijzer.nl en zwangernu.nl.

**rivm.nl** van Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu: veel gedegen en gedetailleerde informatie over bijvoorbeeld zwangerschapsscreening (onder 'onderwerpen').

**prenatalescreening.nl** van het Erfocentrum: over prenatale screening.

**meerovernipt.nl** van het NIPT-consortium: informatie over nieuwe DNA-test (Niet Invasieve Prenatale Test) op onder andere het syndroom van Down.

**rijksoverheid.nl** van de overheid: Onder 'onderwerpen' alles over bevolkingsonderzoek.

**biobanken.nl** over opgeslagen weefsels van patiënten ten behoeve DNA-onderzoek.

**dnadatabank.forensischinstituut.nl** van het Nederlands Forensisch Instituut: over DNA-databanken en wet- en regelgeving.

**dopingautoriteit.nl**, **wada-ama.org** van Nederlandse en internationale anti-doping organisatie: over verboden middelen in de sport, inclusief genetische doping.

**23andme.com** van DNA-test-bedrijf (Engels): over de voordelen van het laten testen van je DNA op aandoeningen en eigenschappen.

**atlasgene.com**, **dnafit.com**, **gonidio.com** (Engels): websites van 3 bedrijven die DNA-tests aanbieden ten behoeve van sport en fitness.

**cpct.nl** van Center for Personalized Cancer Treatment (samenwerkende kankercentra): over de relatie DNA, tumoren en een beter behandeling.

**dnalabs.nl** van Reizende DNA-labs: biedt DNA-practica aan voor scholen.

**kiesbeter.nl** van het College voor Zorgverzekeringen: over kwaliteit van gezondheidszorg en behandeling van aandoeningen.

**nlgenome.nl** van Genome of the Netherlands (Engels): over project om het genoom van Nederlanders in kaart te brengen.

**personalgenomes.org** van The Personal Genome Project (Engels): over het publiek toegankelijk maken van informatie over het genoom van zoveel mogelijk mensen.

**society-lifesciences.nl** van CSG, Centre for Society and the Life Sciences (Engels): over de relatie tussen samenleving en onderzoek in de levenswetenschap.

**genomesunzipped.org** (Engels): een gezamenlijk blog van deskundigen over ontwikkeling op het terrein van personal genomics, genetica en de test-industrie.

**Daten met je DNA:** aflevering van Labyrinth op uitzendinggemist.nl/afleveringen/1057904.

**genomicsandhealth.org** van the Global Alliance (Engels): over het internationaal delen van klinische en genetische gegevens.

**vsop.nl** van Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties: over zeldzame ziekten en genetische aandoeningen.

## Auteurs

*Dit cahier is samengesteld door:*

Prof. dr. J. (Jos) M. van den Broek, hoogleraar (bio)medische wetenschapscommunicatie, Universiteit Leiden.

Dr. J. (Jannes) J. E. van Everdingen, dermatoloog, voorzitter stichting Biowetenschappen en Maatschappij.

Mr. R. (Rachèl) E. van Hellemond, docent en onderzoeker sectie Ethiek en Recht van de Gezondheidszorg, LUMC Leiden.

Prof. dr. I. (Irene) M. van Langen, hoogleraar Klinische Genetica, afdeling Genetica UMC Groningen.

Dr. T. (Terry) Vrijenhoek, geneticus, Afdeling Medische Genetica, UMC Utrecht.

M. (Maarten) H. Evenblij, freelance wetenschapsjournalist, eindredacteur cahier Genen en gezondheid.

*De volgende deskundigen hebben bijgedragen aan dit cahier:*

Drs. E. (Eline) M. Bunnik, filosoof, PhD-student en docent, afdeling Medische Ethiek en Filosofie van de Geneeskunde, Erasmus MC Rotterdam.

Dr. W. (Wybo) J. Dondorp, senior onderzoeker biomedische ethiek, afdeling Health Ethics & Society, schools GROW en CAPHRI, Universiteit Maastricht.

Dr. mr. Y. (Yvonne) M. Drewes, arts maatschappij en gezondheid, adviseur gezondheidsrecht, KNMG, de beroepsvereniging van geneeskundigen.

Prof. dr. J. (Johan) T. den Dunnen, hoogleraar Medische Genoomtechnologie, Leiden Genome Technology Center (LGTC), Humane en Klinische Genetica, LUMC, Leiden.

Dr. M. (Mieke) M. van Haelst, klinisch geneticus, Afdeling Medische Genetica, UMC Utrecht.

Prof. dr. H. (Hidde) J. Haisma, hoogleraar Farmaceutische Genmodulatie, Groningen Research Institute of Pharmacy, Universiteit Groningen.

Dr. S. (Suze) M.P.J. Jans, verloskundige en onderzoeker, werkzaam bij de KNOV, de beroepsorganisatie voor verloskundigen.

Dr. mr. A. (Antina) de Jong is ethicus en jurist. Onderzocht ethische vragen rond prenatale screening bij de afdeling Health Ethics & Society, Universiteit Maastricht. Nu stafmedewerker en adviseur bij de Onderwijsraad.

Prof. dr. P. (Peter) de Knijff, hoogleraar Populatie- en evolutiegenetica, hoofd Forensisch Laboratorium voor DNA-onderzoek, afdeling Humane Genetica, LUMC Leiden.

Dr. M. (Marjolein) Kriek, klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, LUMC Leiden.

Prof. mr. J. G. (Jaap) Sijmons, hoogleraar Gezondheidsrecht Universiteit Utrecht, advocaat Nysingh advocaten-notarissen NV.

H. (Hienke) Sminia, MSc, bioloog, Humane Genetica, LUMC, Leiden.

Prof. dr. G. (Guido) M.W.R. de Wert, hoogleraar biomedische ethiek, afdeling Health Ethics & Society, schools GROW en CAPHRI, Universiteit Maastricht.

# Illustratieverantwoording

Omslag: Shutterstock  
ANP Foto, Rijswijk: p. 5  
Shutterstock: p. 6, 8, 25, 29, 41, 44, 47, 48, 56, 64, 66,  
68, 70, 71, 78, 79, 80  
Theo Pasveer BNO Cartographics, Deventer: p. 10,  
15, 18, 30, 51, 55, 73, 74, 77  
Wikimedia Commons: p. 11, 16, 32, 39 b, 39 o  
Hollandse Hoogte, Amsterdam: p. 13, 21  
Science Photo Library / ANP, Rijswijk: p. 14, 26  
Elisa Carolus, Stroud: p. 17  
Corbis: p. 23  
Reporters, Haarlem: p. 33, 52, 62  
Image Select, Wassenaar: p. 34, 35, 50, 58  
Dreamstime: p. 36

# bio

Wetenschap+  
maatschappij

[www.biomaatschappij.nl](http://www.biomaatschappij.nl)

50% korting  
op de normale  
verkoopprijs



4X BWM-cahiers  
voor maar € 22,-

*Cadeautje!*

Wilt u uw klanten informeren? Uw collega's verrassen? Denk eens aan een cahier! Neem contact op met BWM via 070-3440792 of [bestellingen@biomaatschappij.nl](mailto:bestellingen@biomaatschappij.nl). Bij afname van grote aantallen kan de prijs daarop worden afgestemd.



Ontdek met BWM de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van biowetenschappen. Van diabetes tot biograndstoffen en van hersenen tot evolutie. De cahiers zijn geschreven door topwetenschappers: objectief, scherpzinnig en verrassend.

**Met BWM weet je meer!**

### Cahiers in 2014

- > Genen en gezondheid
- > Oceanen
- > Nierdonatie
- > Synthetische biologie

### Gratis lesmateriaal

BWM maakt ook lesmateriaal bij de cahiers. Voor havo en vwo bovenbouw. U kunt dit gratis downloaden via [www.biomaatschappij.nl/lesmateriaaloverzicht/](http://www.biomaatschappij.nl/lesmateriaaloverzicht/)

Stichting Biowetenschappen en Maatschappij  
werkt samen met:

Dit cahier is mede tot stand gekomen door:

**kennislink.nl**  
*maakt nieuwsgierig*





## In dit nummer:

- › 1000 dollar genoom
- › Niet moe op de Mont Ventoux
- › Onbetrouwbare uitkomst
- › Het waren mijn genen!
- › Recht om niet te weten
- › Screenen voor fun

### Redactie

Jos van den Broek  
Jannes van Everdingen  
Irene van Langen  
Rachèl van Hellemond  
Terry Vrijenhoek  
Maarten Evenblij (eindredactie)

Met een voorwoord van  
GertJan van Ommen  
Hoogleraar Humane Genetica,  
Leiden

*Bij dit cahier  
is lesmateriaal  
ontwikkeld*

Ga naar  
[www.biomaatschappij.nl/  
lesmateriaaloverzicht/](http://www.biomaatschappij.nl/lesmateriaaloverzicht/)

**Biowetenschappen  
en Maatschappij**

Het lezen van onze genen kan steeds goedkoper en in een razend tempo. Daardoor worden DNA-tests steeds vaker toegepast. In de kliniek, bij de zwangerschap, in het strafrecht, in de sport en voor de lol. Leuk om te weten, wat je in de toekomst te wachten staat en of je aanleg hebt voor topsport. Tenzij de uitslag tegenvalt natuurlijk. Want wat heb je er dan aan om te weten dat je een grote kans hebt een onbehandelbare ziekte te krijgen als je ouder bent? Het lijkt alsof genetici straks alles aan onze genen kunnen zien, maar zo is het niet. De interpretatie van veel commerciële DNA-tests is nog hoogst onbetrouwbaar en biedt dikwijls onterechte zekerheid. Daarom is nog voorzichtigheid geboden met het op grote schaal toepassen van genetische tests. Een goed uitgevoerde DNA-test, waarbij de uitslag goed wordt besproken, kan een zegen zijn voor families die belast zijn met erfelijke ziekten, omdat ze daardoor weten waar ze aan toe zijn. Een slecht uitgevoerde test en slechte of geen begeleiding hebben echter een averechts effect. Dit cahier belicht de opmars en de mogelijkheden van genetische tests bij zwangerschap en geboorte, in de gezondheidszorg, bij sport en in de rechtszaal, en de ethische, juridische en psychologische vragen die dat oproept.

